

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AMMONAPS 500 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg natrijevega fenilbutirata.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta zdravila vsebuje 2,7 mmol (62 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Tablete so sivo bele, ovalne in imajo vrezan napis "UCY 500".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AMMONAPS uporabljamo kot dodatno zdravljenje pri dolgoročnem obravnavanju motenj ciklusa sečnine, ki vključujejo pomanjkljivosti karbamoilfosfat-sintaze, ornitin transkarbamoilaze ali argininosukcinat-sintaze.

Zdravilo AMMONAPS je indicirano pri vseh bolnikih, pri katerih se bolezen pojavi s t.i. neonatalnim pojavom (celotne pomanjkljivosti encimov, ki se pokažejo v prvih 28 dneh življenja). Indicirano je tudi pri bolnikih, pri katerih se bolezen pojavi s t.i. zakasnjanim pojavom (delne pomanjkljivosti encimov, ki se pokažejo po prvem mesecu življenja) in imajo anamnezo hiperamonemične encefalopatije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom AMMONAPS naj nadzoruje zdravnik, ki je izkušen pri zdravljenju motenj ciklusa sečnine. 10/2010

Jemanje zdravila AMMONAPS je indicirano pri odraslih in otrocih, ki lahko požirajo tablete. Za otroke, ki ne morejo požirati tablet, ter bolnike z disfagijo je zdravilo AMMONAPS na voljo tudi v obliki zrn.

Dnevni odmerek se mora prilagoditi individualno glede na bolnikovo toleranco za beljakovine in na potreben dnevni vnos beljakovin za pospeševanje rasti in razvoja.

Običajni celokupni dnevni odmerek natrijevega fenilbutirata je po kliničnih izkušnjah:

- 450 – 600 mg/kg/dan pri otrocih, ki tehtajo manj kot 20 kg
 - 9,9 – 13,0 g/m²/dan pri otrocih, ki tehtajo več kot 20 kg, ter pri mladostnikih in pri odraslih.
- Varnost in učinkovitost odmerkov večjih od 20 g/dan (40 tablet), še ni bila dokazana.

Nadzorovanje zdravljenja: Plazemske koncentracije amoniaka, arginina, esencialnih aminokislin (predvsem razvejane verige aminokislin), karnitina in serumskih beljakovin se morajo vzdrževati v normalnih mejah. Plazemske koncentracije glutamina se morajo vzdrževati pod 1.000 µmol/l.

Prehrana bolnika: Zdravilo AMMONAPS moramo kombinirati z omejitvami prehranskega vnosa beljakovin in v določenih primerih tudi s prehranskimi dopolnili esencialnih aminokislin in karnitina.

Za bolnike z diagnozo *neonatalnega pojava* pomanjkljivosti karbamoilfosfat-sintaze je potrebno dopolnjevanje prehrane s citrulinom v odmerku 0,17 g/kg/dan oziroma pri pomanjkljivosti ornitin transkarbamoilaze pa je potrebno dopolnjevanje prehrane z argininom v odmerku 3,8 g/m²/dan. Dopolnjevanje prehrane z argininom je potrebno za bolnike z diagnozo pomanjkljivosti argininosukcinat-sintaze, in sicer z odmerki 0,4 – 0,7 g/kg/dan ali 8,8 – 15,4 g/m²/dan.

Če je indicirano kalorično dopolnjevanje prehrane, priporočamo izdelke brez beljakovin.

Celokupni dnevni odmerek zdravila AMMONAPS naj se razdeli na enake dele in se daje z vsakim obrokom (npr. trikrat dnevno). Zdravilo je treba jemati z veliko količino vode.

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost.
- Dojenje.
- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možne nevarnosti, da bi nastala ulceracija požiralnika, če tablete ne bi takoj prispele v želodec, zdravilo AMMONAPS pri bolnikih z disfagijo ni dovoljeno uporabljati.

To zdravilo vsebuje 62 mg na tableto, kar ustreza 3 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO. Največji priporočeni dnevni odmerek tega zdravila vsebuje 2,5 g natrija, kar ustreza 124 % največjega dnevnega vnosa, ki ga priporoča SZO. Vsebnost natrija v zdravilu AMMONAPS velja za visoko. To je treba upoštevati zlasti pri bolnikih na dieti z zmanjšanim vnosom soli.

Pri predpisovanju zdravila AMMONAPS bolnikom s kongestivno odpovedjo srca, s hudimi motnjami v delovanju ledvic ali kliničnimi stanji, kjer se pojavlja zadrževanje natrija z edemi, je zato potrebna previdnost.

Ker presnova in izločanje natrijevega fenilbutirata vključuje jetra in ledvica, je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila AMMONAPS bolnikom z motnjami v delovanju jeter in ledvic.

Med zdravljenjem je potrebno spremljati serumski kalij, ker utegne izločanje fenilacetilglutamina skozi ledvici povzročiti izgubo kalija z urinom.

Pri kar številnih bolnikih se lahko akutna hiperamonemična encefalopatija pojavi celo med zdravljenjem.

Zdravila AMMONAPS ne priporočajo za zdravljenje akutne hiperamonemije, ki je medicinski nujen primer.

Za otroke, ki ne morejo pogoltniti tablete, se priporoča uporaba zdravila AMMONAPS zrnca.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje probenecida lahko vpliva na izločanje konjugiranega produkta natrijevega fenilbutirata preko ledvic.

Objavljena so poročila o hiperamonemiji inducirani s haloperidolom in z valproatom. Kortikosteroidi lahko povzročijo razgradnjo telesnih beljakovin in s tem povečanje plazemskih koncentracij amoniaka. Če se dajejo ta zdravila, svetujemo pogostejše nadzorovanje plazemskih koncentracij amoniaka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost tega zdravila med nosečnostjo še ni ugotovljena. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, tj. učinkovanje na razvoj zarodka ali ploda. Izpostavitve podganjih mladičev fenilacetatu (aktivnemu presnovku fenilbutirata) pred rojstvom je proizvedla lezije v piramidnih kortikalnih celicah, dendriti pa so bili daljši in tanjši kot običajno, ter prisotni v manjšem številu. Pomen tega pojava za nosečnice ni znan, zato je uporaba zdravila AMMONAPS v nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zenske v rodni dobi morajo poskrbeti za učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Dojenje

Pri dajanju visokih odmerkov fenilacetata (190 - 474 mg/kg) podganjim mladičem podkožno, so opazili zmanjšano proliferacijo nevronov in pospešeno izgubo le-teh. Skrčil se je tudi mielin v CZS. Opazili so tudi zakasnjeno zorenje cerebralnih sinaps in zmanjšano število delujočih živčnih končičev v možganih ter posledično zmanjšano rast možganov. Ni znano ali fenilacetat prehaja v materino mleko, zato je uporaba zdravila AMMONAPS med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom AMMONAPS je 56 % bolnikov doživelo najmanj en neželeni dogodek, vendar se za 78 % teh neželenih dogodkov smatra, da niso povezani z zdravilom AMMONAPS.

Neželeni učinki so prizadeli predvsem reproduktivni in prebavni sistem. Neželeni učinki so navedeni spodaj, razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: anemija, trombocitopenija, levkopenija, levkocitoza, trombocitoza

Občasni: aplastična anemija, ekhimoza

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: metabolična acidoza, alkalozna, zmanjšan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, preobčutljivost

Bolezni živčevja

Pogosti: sinkopa, glavobol

Srčne bolezni

Pogosti: edem

Občasni: aritmija

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtost, motnje okušanja

Občasni: pankreatitis, želodčni ulkus, rektalna krvavitev, gastritis

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji, nenavaden telesni vonj

Bolezni sečil

Pogosti: ledvična tubulna acidoza

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: izostanek menstruacije, neredna menstruacija

Preiskave

Pogosti: zmanjšana koncentracija kalija, albumina, celokupnih beljakovin in fosfata v krvi. Povišana koncentracija alkalne fosfataze, transaminaz, bilirubina, sečne kisline, klorida, fosfata in natrija v krvi. Povečana telesna masa.

Poročali so o verjetnem primeru toksične reakcije na zdravilo AMMONAPS (450 mg/kg/d) pri 18-letni anorektični bolnici, pri kateri se je razvila metabolična encefalopatija, povezana z laktično acidozo, težko hipokaliemijo, pancitopenijo, periferno nevropatijo in pankreatitisom. Po zmanjšanju odmerka je okrevala, z izjemo ponavljajočih se epizod pankreatitisa, zaradi katerih so zdravljenje končno prekinili.

4.9 Preveliko odmerjanje

Do prevelikega odmerjanja je prišlo pri petmesečnem dojenčku z naključnim zaužitjem enkratnega odmerka 10 g (1370 mg/kg). Bolnik je dobil diarejo, postal razdražljiv in je razvil metabolično acidozo s hipokaliemijo. Bolnik si je opomogel v 48 urah po simptomatičnem zdravljenju.

Ti simptomi so skladni z nakopičenjem fenilacetata, za katerega je bila dokazana nevtrotoksičnost odvisna od intravenskega odmerka pri odmerkih 400 mg/kg/dan. Znaki nevtrotoksičnosti so bili predvsem somnolenca, utrujenost, omotičnost. Manj pogosti znaki nevtrotoksičnosti pa so bili zmedenost, glavobol, disgeusija, hipakuza, dezorientacija, poslabšanje spomina in poslabšanje že obstoječih nevropatij. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno nemudoma prekiniti z zdravljenjem in izvesti podpirne ukrepe. Hemodializa ali peritonealna dializa sta lahko koristni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Različna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16A X03.

Natrijev fenilbutirat je predzdravilo in se hitro presnavlja v fenilacetat. Fenilacetat je presnovno dejavna spojina, ki se preko acetilacije konjugira z glutaminom v fenilacetilglutamin. Le-tega nato izločajo ledvice. Po molskih razmerjih je fenilacetilglutamin primerljiv s sečnino (oba vsebujeta 2 mola dušika) in je zato lahko alternativen nosilec za izločanje odpadnega dušika. Na podlagi študij izločanja fenilacetilglutamina pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine, lahko ocenimo, da se na vsak odmerjen gram natrijevega fenilbutirata proizvede med 0,12 in 0,15 g dušika v obliki fenilacetilglutamina. Posledično natrijev fenilbutirat znižuje povišane plazemske koncentracije amoniaka in glutamina pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine. Pomembno je, da se diagnoza postavi zgodaj in da se zdravljenje takoj prične, saj se s tem izboljša preživetje in klinični izid.

Včasih so bile motnje ciklusa sečnine z neonatalnim pojavom skoraj brez izjeme smrtne v prvem letu življenja – navkljub zdravljenju s peritonealno dializo in esencialnimi aminokislinami ali njihovimi analogi brez dušika. S hemodializo, uporabo alternativnih poti izločanja odpadnega dušika (natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat in natrijev fenilacetat), omejevanjem prehranskega vnosa beljakovin in (v določenih primerih) dopolnili esencialnih aminokislin se je stopnja preživetja pri novorojenčkih s postavitvijo diagnoze v prvem mesecu življenja povečala na skoraj 80 %; pri čemer do večine smrti pride med epizodo hiperamoniemične encefalopatije. Bolniki z neonatalnim pojavom bolezni so imeli visoko pojavnost umske zaostalosti.

Pri bolnikih, katerim so diagnozo postavili v času nosečnosti in so bili zdravljeni pred epizodo hiperamoniemične encefalopatije, pa je bilo preživetje 100 %. Toda tudi pri velikem deležu teh bolnikov so kasneje odkrili kognitivne motnje ali druge nevrološke pomanjkljivosti.

Pri bolnikih z zakasnjnim pojavom bolezni (vključno z ženskami, heterozigotnimi za pomanjkljivost ornitin transkarbamoylaze), ki so si opomogli od hiperamoniemične encefalopatije in so bili kasneje kronično zdravljeni z omejevanjem prehranskega vnosa beljakovin ter natrijevim fenilbutiratom, je bila stopnja preživetja 98 %. Vrednosti IQ večine bolnikov, ki so bili testirani, so bile v območju povprečja do območja nizkega povprečja oz. mejne umske zaostalosti. Njihove kognitivne sposobnosti pa so med zdravljenjem z fenilbutiratom ostajale relativno stabilne.

Z zdravljenjem ni verjetno, da bi prišlo do izboljšanja obstoječih nevroloških motenj, pri nekaterih bolnikih se lahko tudi nadaljuje slabšanje nevroloških stanj.

Zdravljenje z zdravilom AMMONAPS je lahko potrebno celo življenje, če ne pride do odločitve za ortotopično presaditev jeter.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za fenilbutirat je znano, da se oksidira v fenilacetat, ki se v jetrih in ledvicah encimsko konjugira z glutaminom v fenilacetilglutamin. Fenilacetat hidrolizirajo tudi esteraze v jetrih in krvi.

Plazemske in urinske koncentracije fenilbutirata ter njegovih presnovkov so bile določene pri teščih normalnih odraslih osebah, ki so prejele enkratni odmerek 5 g natrijevega fenilbutirata, in pri bolnikih z motnjami v ciklusu sečnine, hemoglobinopatijami ter cirozo, ki so prejeli enkratni odmerek ali ponavljajoče peroralne odmerke do 20 g/dan (nekontrolirane študije). Razporejanje fenilbutirata in njegovih presnovkov je bilo preučeno tudi pri bolnikih z rakom po intravenski infuziji natrijevega fenilbutirata (do 2 g/m²) ali fenilacetata.

Absorpcija

Fenilbutirat se pri tešči osebi hitro absorbira. Po enkratnem peroralnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki tablet se merljive količine fenilbutirata v plazmi pojavijo že po 15 minutah. Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil 1,35 ure, povprečna najvišja koncentracija pa 218 µg/ml. Ocenjeno je bilo, da je razpolovni čas izločanja 0,8 ure. Učinek hrane na absorpcijo ni znan.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Po enkratnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki tablet, so se merljive količine fenilacetata pojavile po 30 minutah, merljive količine fenilacetilglutamina pa po 60 minutah po odmerjanju. Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil za fenilacetat 3,74 ure, za fenilacetilglutamin pa 3,43 ure. Povprečna najvišja koncentracija je bila za fenilacetat 48,5 µg/ml, za fenilacetilglutamin pa 68,5 µg/ml. Razpolovni čas izločanja je bil za fenilacetat 1,2 ure, za fenilacetilglutamin pa 2,4 ure.

Študije z visokimi intravenskimi odmerki fenilacetata so odkrile nelinearno farmakokinetiko, katere značilnost je nasičena presnova v fenilacetilglutamin. Pri ponavljajočem se odmerjanju fenilacetata so opazili indukcijo očistka.

Pri večini bolnikov z motnjami ciklusa sečnine ali hemoglobinopatijami, ki so prejeli različne odmerke fenilbutirata (300 - 650 mg/kg/dan do 20 g/dan) ni bilo moč zaznati plazemskih koncentracij fenilacetata po prekonočnem postu. Pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter je lahko pretvorba fenilacetata v fenilacetilglutamin relativno počasnejša. Trije bolniki s cirozo (od šestih), ki so prejeli ponavljajoče se peroralne odmerke natrijevega fenilbutirata (20 g/dan v treh odmerkih), so imeli na tretji dan konstantne plazemske koncentracije fenilacetata petkrat višje od koncentracij, ki so bile dosežene po prvem odmerku.

Pri normalnih prostovoljcih so bile med spoloma opažene razlike v farmakokinetičnih parametrih fenilbutirata in fenilacetata (vrednosti AUC in C_{max} sta bili približno 30-50 % višji pri ženskah), vendar razlik ni bilo opaziti pri parametrih fenilacetilglutamina. Pojav najbrž lahko pripišemo lipofilnosti natrijevega fenilbutirata in posledičnih razlik v volumnu porazdelitve.

Izločanje

Približno 80 -100 % zdravila se izloči preko ledvic v 24 urah v obliki konjugiranega produkta, fenilacetilglutamina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Natrijev fenilbutirat je dal negativne rezultate v 2 preskusih mutagenosti, t.j. v Amesovem preskusu in v mikronukleusnem preskusu. Rezultati kažejo, da natrijev fenilbutirat ni induciral mutagenih učinkov v Amesovem preskusu niti s presnovno aktivacijo niti brez te aktivacije.

Rezultati mikronukleusnega preskusa pa kažejo, da natrijev fenilbutirat ni proizvedel klastogenih učinkov pri podganah, katerim je bil dajan v toksičnih in netoksičnih odmerkih (preverjeno po 24 in 48 urah po enkratnem peroralnem odmerku 878 do 2800 mg/kg). Študije kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso bile izvedene z natrijevim fenilbutiratom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza
Magnezijev stearat
Brezvoden koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz HDPE z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 250 ali 500 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 08/12/1999

Datum zadnjega podaljšanja: 08/12/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

AMMONAPS 940 mg/g zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram zrnca vsebuje 940 mg natrijevega fenilbutirata.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena majhna žlička zrnca vsebuje 6,5 mmol (149 mg) natrija.

Ena srednje velika žlička zrnca vsebuje 17,7 mmol (408 mg) natrija.

Ena velika žlička zrnca vsebuje 52,2 mmol (1200 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca.

Zrnca so sivo bela.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AMMONAPS uporabljamo kot dodatno zdravljenje pri dolgoročnem obravnavanju motenj ciklusa sečnine, ki vključujejo pomanjkljivosti karbamoilfosfat-sintaze, ornitin transkarbamoilaze ali argininosukcinat-sintaze.

Zdravilo AMMONAPS je indicirano pri vseh bolnikih, pri katerih se bolezen pojavi s t.i. neonatalnim pojavom (celotne pomanjkljivosti encimov, ki se pokažejo v prvih 28 dneh življenja). Indicirano je tudi pri bolnikih, pri katerih se bolezen pojavi s t.i. zakasnenim pojavom (delne pomanjkljivosti encimov, ki se pokažejo po prvem mesecu življenja) in imajo anamnezo hiperamonemične encefalopatije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom AMMONAPS naj nadzoruje zdravnik, ki je izkušen pri zdravljenju motenj ciklusa sečnine.

Zdravilo AMMONAPS zrnca se dajejo peroralno (dojenčkom in otrokom, ki ne morejo pogoltniti tablet, in bolnikom z disfagijo) ali preko gastrostome ali nazogastrične cevke.

Dnevni odmerek se mora prilagoditi individualno glede na bolnikovo toleranco za beljakovine in na potreben dnevni vnos beljakovin za pospeševanje rasti in razvoja.

Običajni celokupni dnevni odmerek natrijevega fenilbutirata je po kliničnih izkušnjah:

- 450 – 600 mg/kg/dan pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih, ki tehtajo manj kot 20 kg
 - 9,9 – 13,0 g/m²/dan pri otrocih, ki tehtajo več kot 20 kg, ter pri mladostnikih in pri odraslih.
- Varnost in učinkovitost odmerkov večjih od 20 g/dan še ni bila dokazana.

Nadzorovanje zdravljenja: Plazemske koncentracije amoniaka, arginina, esencialnih aminokislin (predvsem razvejane verige aminokislin), karnitina in serumskih beljakovin se morajo vzdrževati v normalnih mejah. Plazemske koncentracije glutamina se morajo vzdrževati pod 1.000 µmol/l.

Prehrana bolnika: Zdravilo AMMONAPS moramo kombinirati z omejitvami prehranskega vnosa beljakovin in v določenih primerih tudi s prehranskimi dopolnili esencialnih aminokislin in karnitina.

Za bolnike z diagnozo *neonatalnega pojava* pomanjkljivosti karbamoilfosfat-sintaze je potrebno dopolnjevanje prehrane s citrulinom v odmerku 0,17 g/kg/dan oziroma pri pomanjkljivosti ornitin transkarbamoilaze pa je potrebno dopolnjevanje prehrane z argininom v odmerku 3,8 g/m²/dan. Dopolnjevanje prehrane z argininom je potrebno za bolnike z diagnozo pomanjkljivosti argininosukcinat-sintaze, in sicer z odmerki 0,4 – 0,7 g/kg/dan ali 8,8 – 15,4 g/m²/dan.

Če je indicirano kalorično dopolnjevanje prehrane, priporočamo izdelke brez beljakovin.

Celokupni dnevni odmerek naj se razdeli na enake dele in se daje z vsakim obrokom ali hranjenjem (npr. 4–6 krat dnevno pri majhnih otrocih). Če se zdravilo AMMONAPS daje peroralno, se zrnca zmešajo s čvrsto hrano (na primer krompirjevim pirejem ali jabolčno čežano) ali tekočo hrano (na primer z vodo, jabolčnim sokom, pomarančnim sokom ali brezbeljakovinskimi formulami za dojenčke).

Priložene so tri merilne žličke, s katerimi odmerimo 1,2 g ali 3,3 g ali 9,7 g natrijevega fenilbutirata. Plastenko pred odmerjanjem rahlo pretresite.

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost.
- Dojenje.
- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija na gram natrijevega fenilbutirata, kar ustreza 6 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO.

Največji priporočeni dnevni odmerek tega zdravila vsebuje 2,5 g natrija, kar ustreza 124 % največjega dnevnega vnosa, ki ga priporoča SZO.

Vsebnost natrija v zdravilu AMMONAPS velja za visoko. To je treba upoštevati zlasti pri bolnikih na dieti z zmanjšanim vnosom soli. Pri predpisovanju zdravila AMMONAPS bolnikom s kongestivno odpovedjo srca, s hudimi motnjami v delovanju ledvic ali kliničnimi stanji, kjer se pojavlja zadrževanje natrija z edemi, je zato potrebna previdnost.

Ker presnova in izločanje natrijevega fenilbutirata vključuje jetra in ledvica, je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila AMMONAPS bolnikom z motnjami v delovanju jeter in ledvic.

Med zdravljenjem je potrebno spremljati serumski kalij, ker utegne izločanje fenilacetilglutamina skozi ledvici povzročiti izgubo kalija z urinom.

Pri kar številnih bolnikih se lahko akutna hiperamonemična encefalopatija pojavi celo med zdravljenjem.

Zdravila AMMONAPS ne priporočajo za zdravljenje akutne hiperamonemije, ki je medicinski nujen primer.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje probenecida lahko vpliva na izločanje konjugiranega produkta natrijevega fenilbutirata preko ledvic.

Objavljena so poročila o hiperamonemiji inducirani s haloperidolom in z valproatom. Kortikosteroidi lahko povzročijo razgradnjo telesnih beljakovin in s tem povečanje plazemskih koncentracij amoniaka. Če se dajejo ta zdravila, svetujemo pogostejše nadzorovanje plazemskih koncentracij amoniaka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost tega zdravila med nosečnostjo še ni ugotovljena. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, tj. učinkovanje na razvoj zarodka ali ploda. Izpostavitve podganjih mladičev fenilacetatu (aktivnemu presnovku fenilbutirata) pred rojstvom je proizvedla lezije v piramidnih kortikalnih celicah, dendriti pa so bili daljši in tanjši kot običajno, ter prisotni v manjšem številu. Pomen tega pojava za nosečnice ni znan, zato je uporaba zdravila AMMONAPS v nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo poskrbeti za učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Dojenje

Pri dajanju visokih odmerkov fenilacetata (190 - 474 mg/kg) podganjim mladičem podkožno, so opazili zmanjšano proliferacijo nevronov in pospešeno izgubo le-teh. Skrčil se je tudi mielin v CZS. Opazili so tudi zakasnjeno zorenje cerebralnih sinaps in zmanjšano število delujočih živčnih končičev v možganih ter posledično zmanjšano rast možganov. Ni znano ali fenilacetat prehaja v materino mleko, zato je uporaba zdravila AMMONAPS med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom AMMONAPS je 56 % bolnikov doživelo najmanj en neželeni dogodek, vendar se za 78 % teh neželenih dogodkov smatra, da niso povezani z zdravilom AMMONAPS.

Neželeni učinki so prizadeli predvsem reproduktivni in prebavni sistem. Neželeni učinki so navedeni spodaj, razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: anemija, trombocitopenija, levkopenija, levkocitoza, trombocitoza

Občasni: aplastična anemija, ekhimoza

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: metabolična acidoza, alkalozna, zmanjšan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, preobčutljivost

Bolezni živčevja

Pogosti: sinkopa, glavobol

Srčne bolezni

Pogosti: edem

Občasni: aritmija

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtost, motnje okušanja
Občasni: pankreatitis, želodčni ulkus, rektalna krvavitev, gastritis

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji, nenavaden telesni vonj

Bolezni sečil

Pogosti: ledvična tubulna acidoza

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: izostanek menstruacije, neredna menstruacija

Preiskave

Pogosti: zmanjšana koncentracija kalija, albumina, celokupnih beljakovin in fosfata v krvi. Povišana koncentracija alkalne fosfataze, transaminaz, bilirubina, sečne kisline, klorida, fosfata in natrija v krvi. Povečana telesna masa.

Poročali so o verjetnem primeru toksične reakcije na zdravilo AMMONAPS (450 mg/kg/d) pri 18-letni anorektični bolnici, pri kateri se je razvila metabolična encefalopatija, povezana z laktično acidozo, težko hipokaliemijo, pancitopenijo, periferno nevropatijo in pankreatitisom. Po zmanjšanju odmerka je okrevala, z izjemo ponavljajočih se epizod pankreatitisa, zaradi katerih so zdravljenje končno prekinili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Do prevelikega odmerjanja je prišlo pri petmesečnem dojenčku z naključnim zaužitjem enkratnega odmerka 10 g (1370 mg/kg). Bolnik je dobil diarejo, postal razdražljiv in je razvil metabolično acidozo s hipokaliemijo. Bolnik si je opomogel v 48 urah po simptomatičnem zdravljenju.

Ti simptomi so skladni z nakopičenjem fenilacetata, za katerega je bila dokazana nevtrotoksičnost odvisna od intravenskega odmerka pri odmerkih 400 mg/kg/dan. Znaki nevtrotoksičnosti so bili predvsem somnolenca, utrujenost, omotičnost. Manj pogosti znaki nevtrotoksičnosti pa so bili zmedenost, glavobol, disgeusija, hipakuza, dezorientacija, poslabšanje spomina in poslabšanje že obstoječih nevropatij.

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno nemudoma prekiniti z zdravljenjem in izvesti podporne ukrepe. Hemodializa ali peritonealna dializa sta lahko koristni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Različna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16A X03.

Natrijev fenilbutirat je predzdravilo in se hitro presnavlja v fenilacetat. Fenilacetat je presnovno dejavna spojina, ki se preko acetilacije konjugira z glutaminom v fenilacetilglutamin. Le-tega nato izločajo ledvice. Po molskih razmerjih je fenilacetilglutamin primerljiv s sečnino (oba vsebujeta

2 mola dušika) in je zato lahko alternativen nosilec za izločanje odpadnega dušika. Na podlagi študij izločanja fenilacetilglutamina pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine, lahko ocenimo, da se na vsak odmerjen gram natrijevega fenilbutirata proizvede med 0,12 in 0,15 g dušika v obliki fenilacetilglutamina. Posledično natrijev fenilbutirat znižuje povišane plazemske koncentracije amoniaka in glutamina pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine. Pomembno je, da se diagnoza postavi zgodaj in da se zdravljenje takoj prične, saj se s tem izboljša preživetje in klinični izid.

Včasih so bile motnje ciklusa sečnine z neonatalnim pojavom skoraj brez izjeme smrtne v prvem letu življenja – navkljub zdravljenju s peritonealno dializo in esencialnimi aminokislinami ali njihovimi analogi brez dušika. S hemodializo, uporabo alternativnih poti izločanja odpadnega dušika (natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat in natrijev fenilacetat), omejevanjem prehranskega vnosa beljakovin in (v določenih primerih) dopolnili esencialnih aminokislin se je stopnja preživetja pri novorojenčkih s postavitvijo diagnoze v prvem mesecu življenja povečala na skoraj 80 %; pri čemer do večine smrti pride med epizodo hiperamoniemične encefalopatije. Bolniki z neonatalnim pojavom bolezni so imeli visoko pojavnost umske zaostalosti.

Pri bolnikih, katerim so diagnozo postavili v času nosečnosti in so bili zdravljeni pred epizodo hiperamoniemične encefalopatije, pa je bilo preživetje 100 %. Toda tudi pri velikem deležu teh bolnikov so kasneje odkrili kognitivne motnje ali druge nevrološke pomanjkljivosti.

Pri bolnikih z zakasnjanim pojavom bolezni (vključno z ženskami, heterozigotnimi za pomanjkljivost ornitin transkarbamoilaze), ki so si opomogli od hiperamoniemične encefalopatije in so bili kasneje kronično zdravljeni z omejevanjem prehranskega vnosa beljakovin ter natrijevim fenilbutiratom, je bila stopnja preživetja 98 %. Vrednosti IQ večine bolnikov, ki so bili testirani, so bile v območju povprečja do območja nizkega povprečja oz. mejne umske zaostalosti. Njihove kognitivne sposobnosti pa so med zdravljenjem z fenilbutiratom ostajale relativno stabilne.

Z zdravljenjem ni verjetno, da bi prišlo do izboljšanja obstoječih nevroloških motenj, pri nekaterih bolnikih se lahko tudi nadaljuje slabšanje nevroloških stanj.

Zdravljenje z zdravilom AMMONAPS je lahko potrebno celo življenje, če ne pride do odločitve za ortotopično presaditev jeter.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za fenilbutirat je znano, da se oksidira v fenilacetat, ki se v jetrih in ledvicah encimsko konjugira z glutaminom v fenilacetilglutamin. Fenilacetat hidrolizirajo tudi esteraze v jetrih in krvi.

Plazemske in urinske koncentracije fenilbutirata ter njegovih presnovkov so bile določene pri teščajih normalnih odraslih oseb, ki so prejele enkratni odmerek 5 g natrijevega fenilbutirata, in pri bolnikih z motnjami v ciklusu sečnine, hemoglobinopatijami ter cirozo, ki so prejeli enkratni odmerek ali ponavljajoče peroralne odmerke do 20 g/dan (nekontrolirane študije). Razporejanje fenilbutirata in njegovih presnovkov je bilo preučeno tudi pri bolnikih z rakom po intravenski infuziji natrijevega fenilbutirata (do 2 g/m²) ali fenilacetata.

Absorpcija

Fenilbutirat se pri teščajih osebi hitro absorbira. Po enkratnem peroralnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki zrn se merljive količine fenilbutirata v plazmi pojavijo že po 15 minutah. Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil 1 ura, povprečna najvišja koncentracija pa 195 µg/ml. Ocenjeno je bilo, da je razpolovni čas izločanja 0,8 ure. Učinek hrane na absorpcijo ni znan.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Po enkratnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki zrc, so se merljive količine fenilacetata pojavile po 30 minutah, merljive količine fenilacetilglutamina pa po 60 minutah po odmerjanju. Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil za fenilacetat 3,55 ure, za fenilacetilglutamin pa 3,23 ure. Povprečna najvišja koncentracija je bila za fenilacetat 45,3 µg/ml, za fenilacetilglutamin pa 62,8 µg/ml. Razpolovni čas izločanja je bil za fenilacetat 1,3 ure, za fenilacetilglutamin pa 2,4 ure.

Študije z visokimi intravenskimi odmerki fenilacetata so odkrile nelinearno farmakokinetiko, katere značilnost je nasičena presnova v fenilacetilglutamin. Pri ponavljajočem se odmerjanju fenilacetata so opazili indukcijo očistka.

Pri večini bolnikov z motnjami ciklusa sečnine ali hemoglobinopatijami, ki so prejeli različne odmerke fenilbutirata (300 – 650 mg/kg/dan do 20 g/dan) ni bilo moč zaznati plazemskih koncentracij fenilacetata po prekonočnem postu. Pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter je lahko pretvorba fenilacetata v fenilacetilglutamin relativno počasnejša. Trije bolniki s cirozo (od šestih), ki so prejeli ponavljajoče se peroralne odmerke natrijevega fenilbutirata (20 g/dan v treh odmerkih), so imeli na tretji dan konstantne plazemske koncentracije fenilacetata petkrat višje od koncentracij, ki so bile dosežene po prvem odmerku.

Pri normalnih prostovoljcih so bile med spoloma opažene razlike v farmakokinetičnih parametrih fenilbutirata in fenilacetata (vrednosti AUC in C_{max} sta bili približno 30 - 50 % višji pri ženskah), vendar razlik ni bilo opaziti pri parametrih fenilacetilglutamina. Pojav najbrž lahko pripišemo lipofilnosti natrijevega fenilbutirata in posledičnih razlik v volumnu porazdelitve.

Izločanje

Približno 80 -100 % zdravila se izloči preko ledvic v 24 urah v obliki konjugiranega produkta, fenilacetilglutamina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Natrijev fenilbutirat je dal negativne rezultate v 2 preskusih mutagenosti, t.j. v Amesovem preskusu in v mikronukleusnem preskusu. Rezultati kažejo, da natrijev fenilbutirat ni induciral mutagenih učinkov v Amesovem preskusu niti s presnovno aktivacijo niti brez te aktivacije.

Rezultati mikronukleusnega preskusa pa kažejo, da natrijev fenilbutirat ni proizvedel klastogenih učinkov pri podganah, katerim je bil dajan v toksičnih in netoksičnih odmerkih (preverjeno po 24 in 48 urah po enkratnem peroralnem odmerku 878 do 2800 mg/kg). Študije kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso bile izvedene z natrijevim fenilbutiratom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Kalcijev stearat
Brezvoden koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz HDPE z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 266 g ali 532 g zrnč.

Priložene so tri merilne žličke različnih mer.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priporočljivo je, da vzamemo iz plastenke zvrhano merilno žličko zdravila in nato z ravno površino (npr. rezilom noža) potegnemo po žlički in vrnemo odvečno zdravilo. S tem dobimo naslednje odmerke: z majhno žličko 1,2 g; s srednjo žličko 3,3 g in z veliko žličko 9,7 g natrijevega fenilbutirata.

Pri bolnikih, ki potrebujejo dajanje po cevki, je možno suspendirati zdravilo AMMONAPS v vodi (topnost natrijevega fenilbutirata je do 5 g v 10 ml vode). Pri suspendiranju zrnč običajno nastane mlečna bela suspenzija.

Pri bolnikih, kjer se zdravilo AMMONAPS dodaja hrani, tekočinam ali vodi, je pomembno, da se zdravilo vzame takoj po vmešanju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 08/12/1999
Datum zadnjega podaljšanja: 08/12/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Navedba smiselno ni potrebna.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO ZA TABLETE

1. IME ZDRAVILA

AMMONAPS 500 mg tablete
natrijev fenilbutirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 500 mg natrijevega fenilbutirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij. Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

250 tablet
500 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ammonaps 500 mg
[samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO ZA ZRNCA

1. IME ZDRAVILA

AMMONAPS 940 mg/g zrnca
natrijev fenilbutirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 g zrnca vsebuje 940 mg natrijevega fenilbutirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij. Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

266 g zrnca
532 g zrnca
Priložene so tri merilne žličke različnih mer.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AMMONAPS 500 mg tablete

Natrijev fenilbutirat

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AMMONAPS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AMMONAPS
3. Kako jemati zdravilo AMMONAPS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AMMONAPS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AMMONAPS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo AMMONAPS se predpisuje bolnikom z motnjami v ciklusu sečnine. Bolniki s temi redkimi motnjami imajo premalo določenih encimov v jetrih in zato ne morejo odstranjevati odpadnega dušika. Odpadni dušik v obliki amonijaka je še posebej toksičen za možgane in v hudih primerih povzroči zmanjšano zavest in komo.

Zdravilo AMMONAPS telesu pomaga odstraniti odpadni dušik in v njem zmanjšati količino amonijaka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AMMONAPS

Ne jemljite zdravila AMMONAPS

- če ste noseči,
- če dojite,
- če ste alergični na natrijev fenilbutirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Preden vzamete zdravilo AMMONAPS, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate težave pri požiranju. Zdravilo AMMONAPS se lahko zatakne v požiralniku in povzroči razjede. Če zdravilo težko požirate, priporočamo uporabo zdravila AMMONAPS zrnca.
- če vam odpoveduje srce, če imate zmanjšano delovanje ledvic ali druge bolezni, kjer lahko zadrževanje natrijeve soli, ki jo vsebuje to zdravilo, poslabša vaše stanje.
- če imate zmanjšano delovanje ledvic ali jeter, ker se zdravilo AMMONAPS odstranjuje iz telesa preko ledvic in jeter.
- kadar se z zdravilom AMMONAPS zdravijo majhni otroci, ker morda ne morejo pogoltniti tablet in se lahko zadušijo. Priporočamo jemanje zdravila AMMONAPS zrnca.

Zdravilo AMMONAPS se mora kombinirati s prehrano z zmanjšano vsebnostjo beljakovin, ki jo je vaš zdravnik ali dietetik prilagodil posebej za vas. Navodila glede prehrane morate zelo skrbno upoštevati.

Zdravilo AMMONAPS ne prepreči pojava odvečnih količin amonija v krvi popolnoma in ni primeren za zdravljenje takšnega stanja, ki je medicinski nujen primer.

Če boste morali opraviti laboratorijske preiskave, je pomembno, da opomnite svojega zdravnika, da jemljete zdravilo AMMONAPS, ker lahko natrijev fenilbutirat vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav.

Druga zdravila in zdravilo AMMONAPS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete zdravila, ki vsebujejo:

- valprojsko kislino (zdravilo proti epilepsiji)
- haloperidol (za zdravljenje nekaterih psihotičnih motenj)
- kortikosteroide (kortizonu podobna zdravila za lajšanje vnetih predelov telesa)
- probenecid (za zdravljenje hiperurikemije, povezane s protinom)

Ta zdravila lahko spremenijo delovanje zdravila AMMONAPS in boste morali pogosteje na preiskave krvi. Če ste negotovi o uporabi navedenih učinkovin, preverite pri svojem zdravniku ali farmacevtu.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila AMMONAPS med nosečnostjo, saj lahko škoduje vašemu otroku. Če lahko zanosite, morate med jemanjem zdravila AMMONAPS uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije.

Ne jemljite zdravila AMMONAPS, če dojite, ker lahko prehaja v mleko in škoduje vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Zdravilo AMMONAPS vsebuje natrij

Vsaka tableta zdravila AMMONAPS vsebuje 62 mg natrija.

Če dalj časa potrebujete 6 ali več tablet dnevno, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, zlasti če so vam svetovali dieto z zmanjšanim vnosom soli (natrija).

3. Kako jemati zdravilo AMMONAPS

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Dnevni odmerek zdravila AMMONAPS se bo določil na podlagi vaše tolerance za beljakovine, prehrane in telesne mase ali površine. Opravljati boste morali redne krvne preiskave, da se bo določil pravilni dnevni odmerek zdravila AMMONAPS. Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko tablet morate vzeti.

Način uporabe

Zdravilo AMMONAPS morate jemati skozi usta v enakomerno razdeljenih odmerkih z vsakim obrokom (na primer trikrat na dan). Zdravilo AMMONAPS je treba jemati z veliko količino vode.

Zdravilo AMMONAPS morate jemati s posebno prehrano z zmanjšano vsebnostjo beljakovin.

Zdravila AMMONAPS tablete ne smete dajati otrokom, ki tablet ne morejo pogoltniti. Priporočamo jemanje zdravila AMMONAPS zrnca.

Zdravljenje in posebno prehrano boste potrebovali celo življenje, če vam ne bodo uspešno presadili jeter.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila AMMONAPS, kot bi smeli

Pri bolnikih, ki so vzeli zelo velike odmerke zdravila AMMONAPS, so se pojavili:

- zaspanost, utrujenost, vrtoglavica in redkeje zmedenost
- glavobol
- sprememba v okušanju (motnje okušanja)
- naglušnost
- dezorientiranost
- spominske motnje
- poslabšanje obstoječih nevroloških stanj

Če pri sebi opazite katerega teh simptomov, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali najbližjo nujno medicinsko pomoč za podporno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo AMMONAPS

Vzemite odmerek takoj, ko je možno, z naslednjim obrokom. Prepričajte se, da so minile najmanj 3 ure med dvema odmerkoma. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti:	pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov
Pogosti:	pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov
Občasni:	pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov
Redki:	pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov
Zelo redki:	pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Zelo pogosti: neredna menstruacija in izostanek menstruacije. Če ste spolno dejavni in vam menstruacija izostane, ne domnevajte, da gre za učinke zdravila AMMONAPS. Če se to zgodi, se posvetujte s svojim zdravnikom, ker lahko izostanek menstruacije pomeni, da ste noseči (glejte poglavje Nosečnost in dojenje zgoraj).

Pogosti: spremembe v številu krvničk (rdečih krvničk, belih krvničk, krvnih ploščic), zmanjšan tek, depresivnost, preobčutljivost, glavobol in omedlevica, zastoj tekočin (otekanje), spremembe v okušanju (motnje okušanja), bolečine v trebuhu, bruhanje, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), zapeka, neprijeten telesni vonj, izpuščaj, nenormalno delovanje ledvic, zvišana telesna masa, nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav.

Občasni: zmanjšanje števila rdečih krvničk zaradi zmanjšane dejavnosti kostnega mozga, modrice, spremenjen srčni ritem, krvavitev iz danke, razdražen želodec, želodčna razjeda, vnetje trebušne slinavke.

Če začnete vztrajno bruhati, nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi

neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AMMONAPS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na plastenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AMMONAPS

- Zdravilna učinkovina je natrijev fenilbutirat
Vsaka tableta AMMONAPS vsebuje 500 mg natrijevega fenilbutirata.
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in brezvoden koloidni silicijev dioksid.

Izgled zdravila AMMONAPS in vsebina pakiranja

Tablete AMMONAPS so sivo bele, ovalne in imajo vrezan napis "UCY 500".

Tablete so pakirane v plastenke z za otroke varno zaporko. Vsaka plastenka vsebuje 250 ali 500 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

AMMONAPS 940 mg/g zrnca

Natrijev fenilbutirat

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AMMONAPS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AMMONAPS
3. Kako jemati zdravilo AMMONAPS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AMMONAPS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AMMONAPS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo AMMONAPS se predpisuje bolnikom z motnjami v ciklusu sečnine. Bolniki s temi redkimi motnjami imajo premalo določenih encimov v jetrih in zato ne morejo odstranjevati odpadnega dušika. Odpadni dušik v obliki amonijaka je še posebej toksičen za možgane in v hudih primerih povzroči zmanjšano zavest in komo.

Zdravilo AMMONAPS telesu pomaga odstraniti odpadni dušik in v njem zmanjšati količino amonijaka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AMMONAPS

Ne jemljite zdravila AMMONAPS

- če ste noseči
- če dojite
- če ste alergični (preobčutljivi) na natrijev fenilbutirat ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Preden vzamete zdravilo AMMONAPS, se posvetujte z zdravnikom.
- če vam odpoveduje srce, če imate zmanjšano delovanje ledvic ali druge bolezni, kjer lahko zadrževanje natrijeve soli, ki jo vsebuje to zdravilo, poslabša vaše stanje.
- če imate zmanjšano delovanje ledvic ali jeter, ker se zdravilo AMMONAPS odstranjuje iz telesa preko ledvic in jeter.

Zdravilo AMMONAPS se mora kombinirati s prehrano z zmanjšano vsebnostjo beljakovin, ki jo je vaš zdravnik ali dietetik prilagodil posebej za vas. Navodila glede prehrane morate zelo skrbno upoštevati.

Zdravilo AMMONAPS ne prepreči pojava odvečnih količin amonijaka v krvi popolnoma in ni primeren za zdravljenje takšnega stanja, ki je medicinsko nujen primer.

Če boste morali opraviti laboratorijske preiskave, je pomembno, da opomnite svojega zdravnika, da jemljete zdravilo AMMONAPS, ker lahko natrijev fenilbutirat vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav.

Druga zdravila in zdravilo AMMONAPS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete zdravila, ki vsebujejo:

- valprojsko kislino (zdravilo proti epilepsiji)
- haloperidol (za zdravljenje nekaterih psihotičnih motenj)
- kortikosteroide (kortizonu podobna zdravila za lajšanje vnetih predelov telesa)
- probenecid (za zdravljenje hiperurikemije, povezane s protinom)

Ta zdravila lahko spremenijo delovanje zdravila AMMONAPS in boste morali pogosteje na preiskave krvi. Če ste negotovi o uporabi navedenih učinkovin, preverite pri svojem zdravniku ali farmacevtu.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila AMMONAPS med nosečnostjo, saj lahko škoduje vašemu otroku. Če lahko zanosite, morate med jemanjem zdravila AMMONAPS uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije.

Ne jemljite zdravila AMMONAPS, če dojite, ker lahko prehaja v mleko in škoduje vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Zdravilo AMMONAPS vsebuje natrij

Majhna bela žlička zrnca zdravila AMMONAPS vsebuje 149 mg natrija.

Srednja rumena žlička zrnca zdravila AMMONAPS vsebuje 408 mg natrija.

Velika modra žlička zrnca zdravila AMMONAPS vsebuje 1200 mg natrija.

Če dalj časa potrebujete 2 ali več belih žličk, 1 srednje veliko rumeno ali veliko modro žlico zdravila dnevno, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, zlasti če so vam svetovali dieto z zmanjšanim vnosom soli (natrija).

3. Kako jemati zdravilo AMMONAPS

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje

Dnevni odmerek zdravila AMMONAPS se bo določil na podlagi vaše tolerance za beljakovine, prehrane in telesne mase ali površine. Opravljati boste morali redne krvne preiskave, da se bo določil pravilni dnevni odmerek zdravila AMMONAPS. Zdravnik vam bo povedal količino zrnca, ki jih morate vzeti.

Način uporabe

Zdravilo AMMONAPS morate jemati v enakomerno razdeljenih odmerkih skozi usta ali gastrostomo (cevko, ki gre skozi trebuh v želodec) ali nazogastrično cevko (cevko, ki gre skozi nos v želodec).

Zdravilo AMMONAPS morate jemati s posebno prehrano z zmanjšano vsebnostjo beljakovin.

Zdravilo AMMONAPS morate vzeti pri vsakem obroku ali hranjenju. Pri majhnih otrocih je to lahko 4 do 6-krat dnevno.

Postopek za odmerjanje zdravila AMMONAPS:

- Pred odmerjanjem rahlo pretresite plastenko.
- Izberite pravilno merilno žličko za odmerjanje naslednje količine zdravila Ammonaps: 1,2 g = majhna bela žlička; 3,3 g = srednja rumena žlička in 9,7 g = velika modra žlička.
- Iz plastenke vzemite zvrhano merilno žličko zrnca zdravila.
- S plosko površino (npr. rezilom noža) potegnite po žlički, da odstranite odvečno količino zrnca.
- Zrnca, ki ostanejo v žlički so ena merica.
- Iz plastenke vzemite pravilno število meric zrnca.

Če zdravilo AMMONAPS jemljete skozi usta

Zmešajte odmerek s čvrsto hrano (na primer krompirjevim pirejem ali jabolčno čežano) ali tekočo hrano (na primer z vodo, jabolčnim sokom, pomarančnim sokom ali brezbeljakovinskimi formulami za dojenčke in takoj po vmešanju zaužijte.

Bolniki z gastrostomo ali nazogastrično cevko

Zmešajte zrnca z vodo, dokler se ne raztopijo (če raztopino premešate, se zrnca hitreje raztopijo).

Ko se zrnca raztopijo v vodi, nastane mlečno bela tekočina.

Raztopino uporabite takoj po pripravi.

Zdravljenje in posebno prehrano boste potrebovali celo življenje, če vam ne bodo uspešno presadili jeter.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AMMONAPS, kot bi smeli

Pri bolnikih, ki so vzeli zelo velike odmerke zdravila AMMONAPS, so se pojavili:

- zaspanost, utrujenost, vrtoglavica in redkeje zmedenost
- glavobol
- spremembe v okušanju (motnje okušanja)
- naglušnost
- dezorientiranost
- spominske motnje
- poslabšanje obstoječih nevroloških stanj.

Če pri sebi opazite katerega teh simptomov, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali najbližjo nujno medicinsko pomoč za podporno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo AMMONAPS

Vzemite odmerek takoj, ko je možno, z naslednjim obrokom. Prepričajte se, da so minile najmanj 3 ure med dvema odmerkoma. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti:	pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov
Pogosti:	pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov
Občasni:	pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov
Redki:	pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov
Zelo redki:	pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Zelo pogosti: neredna menstruacija in izostanek menstruacije. Če ste spolno dejavni in vam menstruacija izostane, ne domnevajte, da gre za učinke zdravila AMMONAPS. Če se to zgodi, se

posvetujte s svojim zdravnikom, ker lahko izostanek menstruacije pomeni, da ste noseči (glejte poglavje Nosečnost in dojenje zgoraj).

Pogosti: spremembe v številu krvničk (rdečih krvničk, belih krvničk, krvnih ploščic), zmanjšan tek, depresivnost, preobčutljivost, glavobol in omedlevica, zastoj tekočin (otekanje), spremembe v okušanju (motnje okušanja), bolečine v trebuhu, bruhanje, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), zapeka, neprijeten telesni vonj, izpuščaj, nenormalno delovanje ledvic, zvišana telesna masa, nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav.

Občasni: pomanjkanje števila rdečih krvničk zaradi zmanjšane dejavnosti kostnega mozga, modrice, spremenjen srčni ritem, krvavitev iz danke, razdražen želodec, želodčna razjeda, vnetje trebušne slinavke.

Če začnete vztrajno bruhati, nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AMMONAPS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na plastenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AMMONAPS

- Zdravilna učinkovina je natrijev fenilbutirat.
En gram zdravila AMMONAPS zrnca vsebuje 940 mg natrijevega fenilbutirata.
- Pomožni snovi sta kalcijev stearat in brezvoden koloidni silicijev dioksid.

Izgled zdravila AMMONAPS in vsebina pakiranja

Zrnca AMMONAPS so sivo bela.

Zrnca so pakirana v plastenke z za otroke varno zaporko. Vsaka plastenka vsebuje 266 g ali 532 g zrnec. Priložene so tri merilne žličke (ena majhna bela žlička, ena srednja rumena žlička in ena velika modra žlička), s katerimi odmerite svoj dnevni odmerek.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>