

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AMMONAPS 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg natrijevog fenilbutirata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 2,7 mmola (62 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su gotovo bijele, ovalne, s otisnutom oznakom „UCY 500“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AMMONAPS je indiciran kao pomoćna terapija u dugotrajnom liječenju poremećaja ciklusa ureje, uključujući nedostatak karbamil-fosfat sintetaze, ornitin transkarbamilaze ili arginosukcinat sintetaze.

Indiciran je u svih bolesnika u kojih se znakovi bolesti pojavljuju u *neonatalnoj dobi* (potpuni nedostatak enzima, koji se pojavljuje unutar prvih 28 dana života). Također je indiciran u bolesnika u kojih se znakovi bolesti pojavljuju *kasnije* (djelomični nedostatak enzima, koji se pojavljuje nakon prvog mjeseca života), a koji u anamnezi imaju hiperamonijemijsku encefalopatiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom AMMONAPS treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja ciklusa ureje.

Primjena AMMONAPS tableta indicirana je u odraslih i djece koji mogu progutati tablete. AMMONAPS je dostupan i u obliku granula za dojenčad, djecu koja ne mogu progutati tablete i bolesnike s disfagijom.

Dnevnu dozu treba prilagoditi pojedinom bolesniku, obzirom na toleranciju proteina i dnevni unos proteina hranom, potreban za poticanje rasta i razvoja.

Uobičajena dnevna doza natrijevog fenilbutirata prema kliničkom iskustvu iznosi:

- 450 - 600 mg/kg/dan za djecu težine manje od 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m²/dan za djecu težine veće od 20 kg, adolescente i odrasle.

Sigurnost i djelotvornost doza viših od 20 g/dan (40 tableta) nije ustanovljena.

Terapijski nadzor: Razine amonijaka, arginina, esencijalnih aminokiselina (osobito aminokiselina razgranatih lanaca) i karnitina u plazmi te proteina u serumu treba održavati unutar granica normale. Nivo glutamina u plazmi treba održavati ispod 1000 µmol/l.

Reguliranje prehranom: AMMONAPS se mora kombinirati s ograničenim unosom proteina iz hrane i, u nekim slučajevima, nadomjestima esencijalnih aminokiselina i karnitina.

Nadomjestke citrulina ili arginina u dozi od 0,17 g/kg/dan ili 3,8 g/m²/dan moraju uzimati bolesnici kojima je nedostatak karbamil-fosfat sintetaze ili ornitin transkarbamilaze dijagnosticiran u *neonatalnoj dobi*.

Nadomjestke arginina u dozi 0,4 - 0,7 g/kg/dan ili 8,8 - 15,4 g/m²/dan moraju uzimati bolesnici kojima je dijagnosticiran nedostatak arginosukcinat sintetaze.

Ako je nadopuna kalorija indicirana, preporučuje se proizvod koji ne sadrži proteine.

Ukupnu dnevnu dozu lijeka AMMONAPS treba podijeliti u jednake količine i uzimati uz svaki obrok (npr. tri puta dnevno). Tablete treba uzimati s puno vode.

4.3 Kontraindikacije

- Trudnoća.
- Dojenje.
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

AMMONAPS ne smiju uzimati bolesnici s disfagijom zbog mogućeg rizika od ulceracije jednjaka ako tablete brzo ne dospiju u želudac.

Ovaj lijek sadrži 62 mg natrija po tableti, što odgovara 3 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO.

Maksimalna preporučena dnevna doza ovog lijeka sadrži 2,5 mg natrija, što odgovara 124 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO.

AMMONAPS se smatra lijekom s visokim udjelom natrija. To se mora naročito uzeti u obzir u bolesnika koji primjenjuju prehranu s niskim udjelom natrija.

AMMONAPS stoga treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili teškom bubrežnom insuficijencijom te u kliničkim stanjima s retencijom natrija i edemom.

Budući da se metabolizam i izlučivanje natrijeva fenilbutirata odvija jetrom i bubrežima, AMMONAPS treba koristiti uz oprez u bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Tijekom liječenja treba pratiti razine kalija u serumu budući da izlučivanje fenilacetilglutamina bubrežima može dovesti do gubitka kalija mokraćom.

Čak i dok primaju terapiju, u nekih se bolesnika može pojaviti akutna hiperamonijemijska encefalopatija.

AMMONAPS se ne preporučuje za liječenje akutne hiperamonemije, koja zahtijeva hitno liječenje.

Djeci koja ne mogu progutati tablete preporučuje se AMMONAPS u granulama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena probenecida može utjecati na izlučivanje produkta konjugacije natrijevog fenilbutirata bubrežima.

Prema nekim objavljenim radovima hiperamonijemiju mogu izazvati haloperidol i valproat. Kortikosteroidi mogu uzrokovati razgradnju proteina u organizmu i tako povišiti razine amonijaka u plazmi. Kad se koriste ti lijekovi, preporučuje se učestalije praćenje razine amonijaka u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost ovog lijeka za primjenu u trudnica nije ustanovljena. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, odnosno postojanje učinaka na razvoj embrija i fetusa. Prenatalno izlaganje mladunčadi štakora fenilacetatu (aktivnom metabolitu fenilbutirata) izazvalo je oštećenje piramidalnih stanica u korteksu; dendritičkih trnova bilo je manje i bili su dulji i tanji od normalnih. Značaj ovih podataka za trudnice nije poznat. Primjena lijeka AMMONAPS stoga je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nakon supkutane primjene visokih doza fenilacetata (190 – 474 mg/kg) u mladunčadi štakora uočena je smanjena proliferacija i povećani gubitak neurona te redukcija mijelina u SŽS. Usporeno je sazrijevanje sinapsi i smanjen je broj funkcionalnih živčanih završetaka u velikom mozgu, što je rezultiralo oštećenjima u razvoju mozga. Nije poznato izlučuje li se fenilacetat u majčino mlijeko te je stoga primjena lijeka AMMONAPS kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima lijeka AMMONAPS 56% bolesnika imalo je barem jedan štetni događaj, dok se za 78% tih štetnih događaja smatra da nisu povezani s lijekom AMMONAPS.

Nuspojave su se najčešće javljale u reproduktivnom i probavnom sustavu.

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskom sustavu i prema učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: anemija, trombocitopenija, leukopenija, leukocitoza, trombocitoza

Manje često: aplastična anemija, ekhimoza

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: metabolička acidoza, alkalozna, smanjeni apetit

Psihijatrijski poremećaji

Često: depresija, iritabilnost

Poremećaji živčanog sustava

Često: sinkopa, glavobolja

Srčani poremećaji

Često: edem

Manje često: aritmija

Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, opstipacija, dizgeuzija

Manje često: pankreatitis, peptički čir, rektalno krvarenje, gastritis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip, abnormalan miris kože

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: bubrežna tubularna acidoza

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki
Vrlo često: amenoreja, neredovita menstruacija

Pretrage

Često: snižena razina kalija, albumina, ukupnih proteina i fosfata u krvi. Povišena razina alkalne fosfataze, transaminaza, bilirubina, mokraćne kiseline, klorida, fosfata i natrija. Povećanje težine.

Mogući slučaj toksične reakcije na AMMONAPS (450 mg/kg/d) prijavljen je u 18-godišnje anoreksične bolesnice koja je razvila metaboličku encefalopatiju povezanu s laktatnom acidozom, teškom hipokalemijom, pancitopenijom, perifernom neuropatijom i pankreatitisom. Nakon sniženja doze bolesnica se oporavila, ali su epizode recidivirajućeg pankreatitisa naposljetku dovele do prekida liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Slučaj predoziranja dogodio se u petomjesečnog djeteta koje je slučajno primilo jednokratnu dozu od 10 g (1370 mg/kg). Pojavio se proljev, iritabilnost i metabolička acidoza praćena hipokalemijom. Dijete se oporavilo unutar 48 sati nakon simptomatskog liječenja.

Ovi simptomi odgovaraju simptomima nakupljanja fenilacetata koja pokazuje neurotoksičnost ovisnu o dozi pri intravenskoj primjeni u dozama do 400 mg/kg/dan. Neurotoksičnost se uglavnom manifestirala u obliku pospanosti, umora i omaglice. Neurotoksičnost se manje često manifestirala u obliku smetenosti, glavobolje, dizgeuzije, hipoakuzije, dezorijentiranosti, lošeg pamćenja i pogoršanja postojeće neuropatije.

U slučaju predoziranja, prekinuti liječenje i uvesti suportivne mjere. Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16A X03.

Natrijev fenilbutirat je prolijek koji se brzo metabolizira u fenilacetat. Fenilacetat je metabolički aktivan spoj koji se acetilacijom spaja s glutaminom i stvara fenilacetilglutamin koji se potom izlučuje bubrezima. Na molarnoj razini fenilacetilglutamin je usporediv s urejom (oboje sadrže po 2 mola dušika) te je stoga zamjenski nosač za izlučivanje otpadnog dušika. Na temelju ispitivanja o izlučivanju fenilacetilglutamina u bolesnika s poremećajem ciklusa ureje procjenjuje se da se po svakom gramu primijenjenog natrijevog fenilbutirata proizvodi između 0,12 i 0,15 g fenilacetilglutamin dušika. Stoga, natrijev fenilbutirat snižava povišene razine amonijaka i glutamina u plazmi u bolesnika s poremećajem ciklusa ureje. Važno je dijagnozu postaviti rano i odmah započeti liječenje kako bi se povećali izgledi za preživljavanje i poboljšao klinički ishod.

U prošlosti je poremećaj ciklusa ureje s nastupom simptoma *u neonatalnoj dobi* gotovo uvijek završavao smrću u prvoj godini života, čak i ako je novorođenče liječeno peritonejskom dijalizom i esencijalnim aminokiselinama ili njihovim analogima bez dušika. Zahvaljujući hemodijalizi, korištenju drugih puteva izlučivanja dušika (natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat i natrijev fenilacetat), prehrani sa smanjenim udjelom proteina te u nekim slučajevima dodatkom esencijalnih aminokiselina, stopa preživljenja u novorođenčadi u kojih je dijagnoza postavljena nakon rođenja (ali

unutar prvog mjeseca života) povećala se za gotovo 80%, pri čemu se većina smrti javlja tijekom epizoda akutne hiperamonijemijske encefalopatije. Bolesnici u kojih se bolest pojavila u neonatalnoj dobi imali su visoku incidenciju mentalne retardacije.

Bolesnici kojima je bolest dijagnosticirana prije rođenja i koji su liječeni prije epizode hiperamonijemijske encefalopatije imali su stopu preživljenja od 100%, ali i u tih su se bolesnika naknadno javila kognitivna oštećenja ili drugi neurološki deficiti.

U bolesnika u kojih se bolest pojavila *kasnije*, uključujući žene heterozigotne za nedostatak ornitin transkarbamilaze, koji su se oporavili od hiperamonijemijske encefalopatije i koji su potom trajno liječeni prehranom sa smanjenim udjelom proteina i natrijevim fenilbutiratom, stopa preživljenja iznosila je 98%. Kvocijent inteligencije u većine se bolesnika kretao u rasponu od prosječne inteligencije do ispodprosječnih/graničnih vrijednosti mentalne retardacije. Njihove kognitivne sposobnosti tijekom liječenja fenilbutiratom bile su relativno stabilne.

Neurološka oštećenja unatoč liječenju nisu reverzibilna, a u nekih se bolesnika neurološko stanje može i pogoršati.

Liječenje lijekom AMMONAPS možda će biti potrebno tijekom cijelog života, osim ako se ne provede ortotopna transplantacija jetre.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Poznato je da fenilbutirat oksidira u fenilacetat, koji se pomoću enzima spaja s glutaminom i tvori fenilacetilglutamin u jetri i bubrezima. Fenilacetat se osim toga uz pomoć esteraza hidrolizira u jetri i krvi.

Koncentracije fenilbutirata i njegovih metabolita u plazmi i urinu dobivene su natašte, u zdravih odraslih osoba koje su primile pojedinačnu dozu od 5 g natrijevog fenilbutirata i u bolesnika s poremećajem ciklusa ureje, hemoglobinopatijom i cirozom koji su primali pojedinačne i ponovljene oralne doze do 20 g/dan (nekontrolirana ispitivanja). Raspoloživost fenilbutirata i njegovih metabolita također je proučavana u bolesnika s karcinomom nakon intravenske infuzije natrijevog fenilbutirata (do 2 g/m²) ili fenilacetata.

Apsorpcija

Fenilbutirat se natašte brzo apsorbira. Mjerljive razine fenilbutirata u plazmi pojavljuju se 15 minuta nakon uzimanja pojedinačne oralne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata u obliku tablete. Srednja vrijednost vremena do postizanja vršne koncentracije iznosi 1,35 sati, a srednja vrijednost vršne koncentracije iznosi 218 µg/ml. Procjenjuje se da poluvijek eliminacije iznosi 0,8 sati. Učinak hrane na apsorpciju nije poznat.

Distribucija

Volumen distribucije fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Mjerljive razine fenilacetata i fenilacetilglutamina u plazmi pojavljuju se 30, odnosno 60 minuta nakon uzimanja pojedinačne oralne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata u obliku tablete. Srednja vrijednost vremena do postizanja vršne koncentracije iznosi 3,74 sata odnosno 3,43 sata, a vršna koncentracija iznosi 48,5 µg/ml odnosno 68,5 µg/ml. Procjenjuje se da poluvijek eliminacije iznosi 1,2 sata odnosno 2,4 sata.

Ispitivanjima s visokim intravenskim dozama fenilacetata utvrđena je nelinearna farmakokinetika obilježena saturabilnim metabolizmom fenilacetilglutamina. Ponovljene doze fenilacetata upućivale su na indukciju klirensa.

U većine bolesnika s poremećajem ciklusa ureje ili hemoglobinopatijom koji su primali različite doze fenilbutirata (300 – 650 mg/kg/dan do 20 g/dan) nakon noćnog posta nije otkrivena prisutnost fenilacetata u plazmi. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre pretvorba fenilacetata u

fenilacetilglutamin može biti nešto sporija. U tri bolesnika s cirozom (od 6) koji su primili ponovljene oralne doze natrijevog fenilbutirata (20 g/dan u tri doze) trećeg su dana utvrđene razine fenilacetata u plazmi pet puta više od vrijednosti utvrđenih nakon prve doze.

U zdravih dobrovoljaca razlike u spolu utjecale su na farmakokinetičke parametre fenilbutirata i fenilacetata (AUC i C_{max} oko 30 - 50% viši u žena), ali ne i na farmakokinetičke parametre fenilacetilglutamina. Razlog može biti lipofilnost natrijevog fenilbutirata i posljedična razlika u volumenu distribucije.

Eliminacija

Oko 80 - 100% lijeka izlučuje se bubrezima unutar 24 sata u konjugiranom obliku, tj. kao fenilacetilglutamin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dva testa mutagenosti s natrijevim fenilbutiratom, odnosno Amesov test i mikronukleus test, bila su negativna. Rezultati Amesovog testa sa ili bez metaboličke aktivacije ukazuju na to da natrijev fenilbutirat nema mutageni učinak.

Rezultati mikronukleus testa ukazuju da natrijev fenilbutirat nema klastogeni učinak u štakora liječenih toksičnim ili netoksičnim dozama (pregled 24 i 48 sati nakon pojedinačne oralne primjene doze od 878 do 2800 mg/kg). Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti natrijevog fenilbutirata i njegovog utjecaja na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočice, sa zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 250 ili 500 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. prosinac 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. prosinac 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

AMMONAPS 940 mg/g granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram granula sadrži 940 mg natrijevog fenilbutirata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna mala žlica granula sadrži 6,5 mmola (149 mg) natrija.

Jedna srednja žlica granula sadrži 17,7 mmola (408 mg) natrija.

Jedna velika žlica granula sadrži 52,2 mmola (1200 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule.

Granule su gotovo bijele.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AMMONAPS je indiciran kao pomoćna terapija u dugotrajnom liječenju poremećaja ciklusa ureje, uključujući nedostatak karbamil-fosfat sintetaze, ornitin transkarbamilaze ili arginosukcinat sintetaze. Indiciran je u svih bolesnika u kojih se znakovi bolesti pojavljuju u *neonatalnoj dobi* (potpuni nedostatak enzima, koji se pojavljuje unutar prvih 28 dana života). Također je indiciran u bolesnika u kojih se znakovi bolesti pojavljuju *kasnije* (djelomični nedostatak enzima, koji se pojavljuje nakon prvog mjeseca života), a koji u anamnezi imaju hiperamonijemijsku encefalopatiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom AMMONAPS treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja ciklusa ureje.

AMMONAPS granule treba primjenjivati oralno (u novorođenčadi i djece koja ne mogu progutati tablete i u bolesnika s disfagijom) ili putem gastrostome ili nazogastrične sonde.

Dnevnu dozu treba prilagoditi pojedinom bolesniku, obzirom na toleranciju proteina i dnevni unos proteina hranom, potreban za poticanje rasta i razvoja.

Uobičajena dnevna doza natrijevog fenilbutirata prema kliničkom iskustvu iznosi:

- 450 – 600 mg/kg/dan za novorođenčad, dojenčad i djecu težine manje od 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m²/dan za djecu težine veće od 20 kg, adolescente i odrasle.

Sigurnost i djelotvornost doza viših od 20 g/dan nije ustanovljena.

Terapijski nadzor: Razine amonijaka, arginina, esencijalnih aminokiselina (osobito aminokiselina razgranatih lanaca) i karnitina u plazmi te razine proteina u serumu treba održavati unutar granica normale. Nivo glutamina u plazmi treba održavati ispod 1000 μmol/l.

Reguliranje prehranom: AMMONAPS se mora kombinirati s ograničenim unosom proteina iz hrane i, u nekim slučajevima, nadomjescima esencijalnih aminokiselina i karnitina.

Nadomjestke citrulina ili arginina u dozi od 0,17 g/kg/dan ili 3,8 g/m²/dan moraju uzimati bolesnici kojima je nedostatak karbamil-fosfat sintetaze ili ornitin transkarbamilaze dijagnosticiran u *neonatalnoj dobi*.

Nadomjestke arginina u dozi 0,4 - 0,7 g/kg/dan ili 8,8 - 15,4 g/m²/dan moraju uzimati bolesnici kojima je dijagnosticiran nedostatak arginosukcinat sintetaze.

Ako je nadopuna kalorija indicirana, preporučuje se proizvod koji ne sadrži proteine.

Ukupnu dnevnu dozu AMMONAPS granula treba podijeliti u jednake količine i uzimati uz svaki obrok ili hranjenje (npr. 4-6 puta dnevno u male djece). Kad se uzimaju oralno, granule treba pomiješati s krutom (pire ili jabučna kaša) ili tekućom hranom (voda, jabučni sok, sok od naranče ili bezproteinske formule za dojenčad).

Priložene su tri mjerne žlice za količinu od 1,2 g, 3,3 g ili 9,7 g natrijevog fenilbutirata. Prije otvaranja lagano protresite bočicu.

4.3 Kontraindikacije

- Trudnoća.
- Dojenje.
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija po gramu natrijevog fenilbutirata, što odgovara 6 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO.

Maksimalna preporučena dnevna doza ovog lijeka sadrži 2,5 mg natrija što odgovara 124 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO.

AMMONAPS se smatra lijekom s visokim udjelom natrija. To se mora naročito uzeti u obzir u bolesnika koji primjenjuju prehranu s niskim udjelom natrija.

AMMONAPS stoga treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s kongestivnom zatajenjem srca ili teškom bubrežnom insuficijencijom te u kliničkim stanjima s retencijom natrija i edemom.

Budući da se metabolizam i izlučivanje natrijeva fenilbutirata odvija jetrom i bubrezima, AMMONAPS treba koristiti uz oprez u bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Tijekom liječenja treba pratiti razine kalija u serumu budući da izlučivanje fenilacetilglutamina bubrezima može dovesti do gubitka kalija mokraćom.

Čak i dok primaju terapiju, u nekih se bolesnika može pojaviti akutna hiperamonijemijska encefalopatija.

AMMONAPS se ne preporučuje za liječenje akutne hiperamonemije, koja zahtijeva hitno liječenje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena probenecida može utjecati na izlučivanje produkta konjugacije natrijevog fenilbutirata bubrezima.

Prema nekim objavljenim radovima hiperamonijemiju mogu izazvati haloperidol i valproat. Kortikosteroidi mogu uzrokovati razgradnju proteina u organizmu i tako povisiti razine amonijaka u plazmi. Kad se koriste ti lijekovi, preporučuje se učestalije praćenje razine amonijaka u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost ovog lijeka za primjenu u trudnica nije ustanovljena. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, odnosno postojanje učinaka na razvoj embrija i fetusa. Prenatalno izlaganje mladunčadi štakora fenilacetatu (aktivnom metabolitu fenilbutirata) izazvalo je oštećenje piramidalnih stanica u korteksu; dendritičkih trnova bilo je manje i bili su dulji i tanji od normalnih. Značaj ovih podataka za trudnice nije poznat. Primjena lijeka AMMONAPS stoga je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nakon supkutane primjene visokih doza fenilacetata (190 – 474 mg/kg) u mladunčadi štakora uočena je smanjena proliferacija i povećani gubitak neurona te redukcija mijelina u SŽS. Usporeno je sazrijevanje sinapsi i smanjen je broj funkcionalnih živčanih završetaka u velikom mozgu, što je rezultiralo oštećenjima u razvoju mozga. Nije poznato izlučuje li se fenilacetat u majčino mlijeko te je stoga primjena lijeka AMMONAPS kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima lijeka AMMONAPS 56% bolesnika imalo je barem jedan štetni događaj, dok se za 78% tih štetnih događaja smatra da nisu povezani s uzimanjem lijeka AMMONAPS.

Nuspojave su se najčešće javljale u reproduktivnom i probavnom sustavu.

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskom sustavu i prema učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: anemija, trombocitopenija, leukopenija, leukocitoza, trombocitoza

Manje često: aplastična anemija, ekhimoza

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: metabolička acidoza, alkalozna, smanjeni apetit

Psihijatrijski poremećaji

Često: depresija, iritabilnost

Poremećaji živčanog sustava

Često: sinkopa, glavobolja

Srčani poremećaji

Često: edem

Manje često: aritmija

Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, opstipacija, dizgeuzija

Manje često: pankreatitis, peptički čir, rektalno krvarenje, gastritis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip, abnormalan miris kože

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: bubrežna tubularna acidoza

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: amenoreja, neredovita menstruacija

Pretrage

Često: snižena razina kalija, albumina, ukupnog proteina i fosfata u krvi. Povišena razina alkalne fosfataze, transaminaza, bilirubina, mokraćne kiseline, klorida, fosfata i natrija. Povećanje težine.

Mogući slučaj toksične reakcije na AMMONAPS (450 mg/kg/d) prijavljen je u 18-godišnje anoreksične bolesnice koja je razvila metaboličku encefalopatiju povezanu s laktičnom acidozom, teškom hipokaliemijom, pancitopenijom, perifernom neuropatijom i pankreatitisom. Nakon sniženja doze bolesnica se oporavila, ali su epizode recidivirajućeg pankreatitisa naposljetku dovele do prekida liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Slučaj predoziranja dogodio se u petomjesečnog djeteta koje je slučajno primilo jednokratnu dozu od 10 g (1370 mg/kg). Pojavio se proljev, iritabilnost i metabolička acidoza praćena hipokalemijom. Dijete se oporavilo unutar 48 sati nakon simptomatskog liječenja.

Ovi simptomi odgovaraju simptomima nakupljanja fenilacetata koja pokazuje neurotoksičnost ovisnu o dozi pri intravenskoj primjeni u dozama do 400 mg/kg/dan. Neurotoksičnost se uglavnom manifestirala u obliku pospanosti, umora i omaglice. Neurotoksičnost se manje često manifestirala u obliku smetenosti, glavobolje, dizgeuzije, hipoakuzije, dezorijentiranosti, lošeg pamćenja i pogoršanja postojeće neuropatije.

U slučaju predoziranja, prekinuti liječenje i uvesti suportivne mjere. Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16A X03.

Natrijev fenilbutirat je prolijek koji se brzo metabolizira u fenilacetat. Fenilacetat je metabolički aktivan spoj koji se acetilacijom spaja s glutaminom i stvara fenilacetilglutamin koji se potom izlučuje bubrezima. Na molarnoj razini fenilacetilglutamin je usporediv s urejom (oboje sadrže po 2 mola dušika) te je stoga zamjenski nosač za izlučivanje otpadnog dušika. Na temelju ispitivanja o izlučivanju fenilacetilglutamina u bolesnika s poremećajem ciklusa ureje procjenjuje se da se po svakom gramu primijenjenog natrijevog fenilbutirata proizvodi između 0,12 i 0,15 g fenilacetilglutamin dušika. Stoga, natrijev fenilbutirat snižava povišene razine amonijaka i glutamina u plazmi u bolesnika s poremećajem ciklusa ureje. Važno je dijagnozu postaviti rano i odmah započeti liječenje kako bi se povećali izgledi za preživljavanje i poboljšao klinički ishod.

U prošlosti je poremećaj ciklusa ureje s nastupom simptoma *u neonatalnoj dobi* gotovo uvijek završavao smrću u prvoj godini života, čak i ako je novorođenče liječeno peritonejskom dijalizom i esencijalnim aminokiselinama ili njihovim analogima bez dušika. Zahvaljujući hemodijalizi,

korištenju drugih puteva izlučivanja dušika (natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat i natrijev fenilacetat), prehrani sa smanjenim udjelom proteina te u nekim slučajevima dodatkom esencijalnih aminokiselina, stopa preživljenja u novorođenčadi u kojih je dijagnoza postavljena nakon rođenja (ali unutar prvog mjeseca života) povećala se za gotovo 80%, pri čemu se većina smrti javlja tijekom epizoda akutne hiperamonijemijske encefalopatije. Bolesnici u kojih se bolest pojavila u neonatalnoj dobi imali su visoku incidenciju mentalne retardacije.

Bolesnici kojima je bolest dijagnosticirana prije rođenja i koji su liječeni prije epizode hiperamonijemijske encefalopatije imali su stopu preživljenja od 100%, ali i u tih su se bolesnika naknadno javila kognitivna oštećenja ili drugi neurološki deficiti.

U bolesnika u kojih se bolest pojavila *kasnije*, uključujući žene heterozigotne za nedostatak ornitin transkarbamilaze, koji su se oporavili od hiperamonijemijske encefalopatije i koji su potom trajno liječeni prehranom sa smanjenim udjelom proteina i natrijevim fenilbutiratom, stopa preživljenja iznosila je 98%. Kvocijent inteligencije u većine se bolesnika kretao u rasponu od prosječne inteligencije do ispodprosječnih/graničnih vrijednosti mentalne retardacije. Njihove kognitivne sposobnosti tijekom liječenja fenilbutiratom bile su relativno stabilne.

Neurološka oštećenja unatoč liječenju nisu reverzibilna, a u nekih se bolesnika neurološko stanje može i pogoršati.

Liječenje lijekom AMMONAPS možda će biti potrebno tijekom cijelog života, osim ako se ne provede ortotopna transplantacija jetre.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Poznato je da fenilbutirat oksidira u fenilacetat, koji se pomoću enzima spaja s glutaminom i tvori fenilacetilglutamin u jetri i bubrezima. Fenilacetat se osim toga uz pomoć estera hidrolizira u jetri i krvi.

Koncentracije fenilbutirata i njegovih metabolita u plazmi i urinu dobivene su natašte, u zdravih odraslih osoba koje su primile pojedinačnu dozu od 5 g natrijevog fenilbutirata i bolesnika s poremećajem ciklusa ureje, hemoglobinopatijom i cirozom koji su primali pojedinačne i ponovljene oralne doze do 20 g/dan (nekontrolirana ispitivanja). Raspoloživost fenilbutirata i njegovih metabolita također je proučavana u bolesnika s karcinomom nakon intravenske infuzije natrijevog fenilbutirata (do 2 g/m²) ili fenilacetata.

Apsorpcija

Fenilbutirat se natašte brzo apsorbira. Mjerljive razine fenilbutirata u plazmi pojavljuju se 15 minuta nakon uzimanja pojedinačne oralne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata u obliku granula. Srednja vrijednost vremena do postizanja vršne koncentracije iznosi 1 sat, a srednja vrijednost vršne koncentracije iznosi 195 µg/ml. Procjenjuje se da poluvijek eliminacije iznosi 0,8 sati. Učinak hrane na apsorpciju nije poznat.

Distribucija

Volumen distribucije fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Mjerljive razine fenilacetata i fenilacetilglutamina u plazmi pojavljuju se 30 odnosno 60 minuta nakon uzimanja pojedinačne oralne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata u obliku granula. Srednja vrijednost vremena do postizanja vršne koncentracije iznosi 3,55 sati odnosno 3,23 sata, a vršna koncentracija iznosi 45,3 µg/ml odnosno 62,8 µg/ml. Procjenjuje se da poluvijek eliminacije iznosi 1,3 sata odnosno 2,4 sata.

Ispitivanjima s visokim intravenskim dozama fenilacetata utvrđena je nelinearna farmakokinetika obilježena saturabilnim metabolizmom fenilacetilglutamina. Ponovljene doze fenilacetata upućivale su na indukciju klirensa.

U većine bolesnika s poremećajem ciklusa ureje ili hemoglobinopatijom koji su primali različite doze fenilbutirata (300 – 650 mg/kg/dan do 20 g/dan) nakon noćnog posta nije otkrivena prisutnost fenilacetata u plazmi. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre pretvorba fenilacetata u fenilacetilglutamin može biti nešto sporija. U tri bolesnika s cirozom (od 6) koji su primili ponovljene oralne doze natrijevog fenilbutirata (20 g/dan u tri doze) trećeg su dana utvrđene razine fenilacetata u plazmi pet puta više od vrijednosti utvrđenih nakon prve doze.

U zdravih dobrovoljaca razlike u spolu utjecale su na farmakokinetičke parametre fenilbutirata i fenilacetata (AUC i C_{max} oko 30 - 50% viši u žena), ali ne i na farmakokinetičke parametre fenilacetilglutamina. Razlog može biti lipofilnost natrijevog fenilbutirata i posljedična razlika u volumenu distribucije.

Eliminacija

Oko 80 - 100% lijeka izlučuje se bubrezima unutar 24 sata u konjugiranom obliku, tj. kao fenilacetilglutamin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dva testa mutagenosti s natrijevim fenilbutiratom, odnosno Amesov test i mikronukleus test, bila su negativna. Rezultati Amesovog testa sa ili bez metaboličke aktivacije ukazuju na to da natrijev fenilbutirat nema mutageni učinak.

Rezultati mikronukleus testa ukazuju da natrijev fenilbutirat nema klastogeni učinak u štakora liječenih toksičnim ili netoksičnim dozama (pregled 24 i 48 sati nakon jednokratne oralne primjene doze od 878 do 2800 mg/kg). Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti natrijevog fenilbutirata i njegovog utjecaja na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kalcijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočice, sa zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 266 g ili 532 g granula.

Priložene su tri odmjerne žlice različitih mjera.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Preporučuje se izvaditi iz spremnika navrh punu odmjernu žlicu te potom ukloniti višak lijeka prelazeći preko vrha žlice ravnom površinom, primjerice oštricom noža. Na taj način dobivaju se sljedeće doze: mala žlica s 1,2 g, srednja žlica s 3,3 g i velika žlica s 9,7 g natrijevog fenilbutirata.

Ako bolesnik mora primati lijek putem sonde, AMMONAPS se prije primjene može suspendirati u vodi (topljivost natrijevog fenilbutirata iznosi do 5 g u 10 ml vode). Suspendiranjem granula obično nastaje mliječno bijela suspenzija.

Ako se AMMONAPS granule moraju miješati s hranom, tekućinom ili vodom, važno ih je primijeniti neposredno nakon miješanja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. prosinac 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 08. prosinac 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nije primjenjivo.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKO KARTONSKO PAKIRANJE I NALJEPNICA NA BOČICI ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

AMMONAPS 500 mg tablete
natrijev fenilbutirat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg natrijevog fenilbutirata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

250 tableta
500 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ammonaps 500 mg
[samo na vanjskom pakiranju]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKO KARTONSKO PAKIRANJE I NALJEPNICA NA BOČICI ZA GRANULE

1. NAZIV LIJEKA

AMMONAPS 940 mg/g granule.
natrijev fenilbutirat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g granula sadrži 940 mg natrijevog fenilbutirata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

266 g granula
532 g granula
Priložene su tri odmjerne žlice različitih mjera.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AMMONAPS 500 mg tablete natrijev fenilbutirat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AMMONAPS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AMMONAPS
3. Kako uzimati AMMONAPS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AMMONAPS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AMMONAPS i za što se koristi

AMMONAPS je namijenjen bolesnicima s poremećajem ciklusa ureje. Bolesnicima s ovim rijetkim poremećajem nedostaju određeni enzimi jetre te stoga ne mogu ukloniti suvišni dušik. Budući da je dušik sastavni dio proteina, nakon uzimanja proteina kroz hranu dolazi do nakupljanja dušika u tijelu. Suvišni dušik u obliku amonijaka osobito je toksičan za mozak i u teškim slučajevima izaziva smanjene razine svijesti i komu.

AMMONAPS pomaže tijelu u uklanjanju suvišnog dušika i snižuje razinu amonijaka u tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AMMONAPS

Nemojte uzimati AMMONAPS:

- ako ste trudni.
- ako dojite.
- ako ste alergični na natrijev fenilbutirat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete AMMONAPS

- ako imate poteškoća s gutanjem. AMMONAPS tablete mogu zapeti u jednjaku i izazvati čireve. Ako imate poteškoća s gutanjem, preporučuje se primjena AMMONAPS granula.
- ako imate zatajenje srca, smanjenu funkciju bubrega ili druge bolesti koje se mogu pogoršati uslijed zadržavanja natrijeve soli koju ovaj lijek sadrži.
- ako imate smanjenu funkciju bubrega ili jetre, budući da se AMMONAPS iz tijela izlučuje bubrezima i jetrom.
- ako ga dajete maloj djeci, budući da oni možda neće moći progutati tablete, što može dovesti do gušenja. Umjesto tableta preporučuje se primjena AMMONAPS granula.

Uzimanje lijeka AMMONAPS mora pratiti režim prehrane sa smanjenim udjelom proteina koji je posebno za Vas pripremio liječnik ili nutricionist. Morate se pažljivo pridržavati tog režima prehrane.

AMMONAPS ne sprječava u potpunosti pojavu akutnog viška amonijaka u krvi i nije prikladan za liječenje takvih hitnih medicinskih stanja.

Ako morate obaviti laboratorijske pretrage, važno je da liječniku napomenete da uzimate AMMONAPS, budući da natrijev fenilbutirat može utjecati na neke rezultate laboratorijskih testova.

Drugi lijekovi i AMMONAPS

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže:

- valproatnu kiselinu (antiepileptični lijek),
- haloperidol (koji se primjenjuje kod određenih duševnih bolesti),
- kortikosteroide (lijekovi poput kortizona, koji se koriste za ublažavanje upale određenih dijelova tijela),
- probenecid (za liječenje hiperuricemije povezane s gihtom).

Ovi lijekovi mogu promijeniti djelovanje lijeka AMMONAPS i trebat ćete češće obavljati krvne pretrage. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni sadržavaju li lijekovi koje uzimate ove tvari.

Trudnoća i dojenje

Ne uzimajte AMMONAPS ako ste trudni, budući da ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, tijekom liječenja lijekom AMMONAPS morate koristiti učinkovitu kontracepciju.

Ne uzimajte AMMONAPS ako dojite, jer lijek može dospjeti u majčino mlijeko i naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

AMMONAPS sadrži natrij

Jedna tableta AMMONAPS sadrži 62 mg natrija.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako morate uzimati 6 ili više tableta na dan tijekom dužeg vremena, osobito ako Vam je savjetovano da primjenjujete prehranu s niskim udjelom soli (natrija).

3. Kako uzimati AMMONAPS

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Dnevna doza lijeka AMMONAPS izračunava se prema Vašoj toleranciji na proteine, prehrani i tjelesnoj težini ili površini tijela. Radi određivanja ispravne dnevne doze morat ćete redovito obavljati krvne pretrage. Liječnik će Vam reći koliko tableta trebate uzimati.

Način primjene

AMMONAPS uzimajte kroz usta u ravnomjerno raspoređenim dozama uz svaki obrok (primjerice tri puta dnevno). AMMONAPS uzimajte s velikom količinom vode.

Tijekom terapije lijekom AMMONAPS morate uzimati hranu sa smanjenim udjelom proteina.

AMMONAPS tablete ne smiju se davati djeci koja ih ne mogu progutati. Umjesto tableta preporučuje se primjena AMMONAPS granula.

Osim u slučaju uspješne transplantacije jetre, tijekom cijelog ćete života morati uzimati lijekove i pridržavati se odgovarajućeg režima prehrane.

Ako uzmete više lijeka AMMONAPS nego što ste trebali

Bolesnici koji su uzeli vrlo veliku dozu lijeka AMMONAPS imali su sljedeće simptome:

- pospanost, umor, omaglica i rjeđe smetenost,
- glavobolja,
- promjena okusa (poremećaj osjeta okusa)
- slabiji sluh,
- dezorijentiranost,
- loše pamćenje,
- pogoršanje postojećih neuroloških stanja.

Ako primijetite neke od ovih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili se javite na prvu pomoć radi liječenja.

Ako ste zaboravili uzeti AMMONAPS

Što prije biste trebali uzeti dozu sa sljedećim obrokom. Pazite da razmak između dvije doze bude najmanje 3 sata. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Učestalost mogućih nuspojava navedena je u nastavku.

Vrlo često:	mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
Često:	mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba
Manje često:	mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba
Rijetko:	mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba
Vrlo rijetko:	mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba
Nepoznato:	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Vrlo česte nuspojave: neredovita mjesečnica i izostanak mjesečnice.

Ako ste spolno aktivni i Vaša mjesečnica u potpunosti izostane, to ne mora biti zbog lijeka AMMONAPS. U slučaju izostanka mjesečnice obratite se svom liječniku, jer uzrok može biti trudnoća (vidjeti dio o trudnoći i dojenju).

Česte nuspojave: promjene u broju krvnih stanica (crvene stanice, bijele stanice i krvne pločice), smanjeni apetit, depresija, razdražljivost, glavobolja, nesvjestica, zadržavanje tekućine (oticanje), promjene okusa (poremećaji osjeta okusa), bol u truhu, povraćanje, mučnina, zatvor, miris kože, osip, poremećena funkcija bubrega, debljanje, promjene laboratorijskih vrijednosti.

Manje česte nuspojave: manjak crvenih krvnih stanica zbog depresije koštane srži, modrice, promjene srčanog ritma, krvarenje iz debelog crijeva, nadražen želudac, čir želuca, upala gušterače.

Ako se javi dugotrajno povraćanje, odmah se obratite svom liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AMMONAPS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici na bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AMMONAPS sadrži

- Djelatna tvar je natrijev fenilbutirat.
Jedna AMMONAPS tableta sadrži 500 mg natrijevog fenilbutirata.
- Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat i koloidni, bezvodni silicijev dioksid.

Kako AMMONAPS izgleda i sadržaj pakiranja

AMMONAPS tablete su gotovo bijele, ovalne tablete s otisnutom oznakom „UCY 500“.

Tablete su pakirane u plastičnim bočicama sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna bočica sadrži 250 ili 500 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AMMONAPS 940 mg/g granule natrijev fenilbutirat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AMMONAPS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AMMONAPS
3. Kako uzimati AMMONAPS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AMMONAPS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AMMONAPS i za što se koristi

AMMONAPS je namijenjen bolesnicima s poremećajem ciklusa ureje. Bolesnicima s ovim rijetkim poremećajem nedostaju određeni enzimi jetre te stoga ne mogu ukloniti suvišni dušik. Budući da je dušik sastavni dio proteina, nakon uzimanja proteina kroz hranu dolazi do nakupljanja dušika u tijelu. Suvišni dušik u obliku amonijaka osobito je toksičan za mozak i u teškim slučajevima izaziva smanjene razine svijesti i komu.

AMMONAPS pomaže tijelu u uklanjanju suvišnog dušika i snižuje razinu amonijaka u tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AMMONAPS

Nemojte uzimati AMMONAPS:

- ako ste trudni.
- ako dojite.
- ako ste alergični na natrijev fenilbutirat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete AMMONAPS

- ako imate zatajenje srca, smanjenu funkciju bubrega ili druge bolesti koje se mogu pogoršati uslijed zadržavanja natrijeve soli koju ovaj lijek sadrži.
- ako imate smanjenu funkciju bubrega ili jetre, budući da se AMMONAPS iz tijela izlučuje bubrezima i jetrom.

Uzimanje AMMONAPS granula mora pratiti režim prehrane sa smanjenim udjelom proteina koji je posebno za Vas pripremio liječnik ili nutricionist. Morate se pažljivo pridržavati tog režima prehrane.

AMMONAPS ne sprječava u potpunosti pojavu akutnog viška amonijaka u krvi i nije prikladan za liječenje takvih hitnih medicinskih stanja.

Ako morate obaviti laboratorijske pretrage, važno je da liječniku napomenete da uzimate AMMONAPS budući da natrijev fenilbutirat može utjecati na neke rezultate laboratorijskih testova.

Drugi lijekovi i AMMONAPS

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže:

- valproatnu kiselinu (antiepileptični lijek),
- haloperidol (koji se primjenjuje kod određenih duševnih bolesti),
- kortikosteroide (lijekovi poput kortizona, koji se koriste za ublažavanje upale određenih dijelova tijela),
- probenecid (za liječenje hiperuricemije povezane s gihtom).

Ovi lijekovi mogu promijeniti djelovanje lijeka AMMONAPS i trebat ćete češće obavljati krvne pretrage. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni sadržavaju li lijekovi koje uzimate ove tvari.

Trudnoća i dojenje

Ne uzimajte AMMONAPS ako ste trudni, budući da ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, tijekom liječenja AMMONAPS granulama morate koristiti učinkovitu kontracepciju.

Ne uzimajte AMMONAPS ako dojite, jer lijek može dospjeti u majčino mlijeko i naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

AMMONAPS sadrži natrij

Jedna mala bijela žlica AMMONAPS granula sadrži 149 mg natrija.

Jedna srednja žuta žlica AMMONAPS granula sadrži 408 mg natrija.

Jedna velika plava žlica AMMONAPS granula sadrži 1200 mg natrija.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako na dan morate uzimati 2 ili više malih bijelih žlica, ili 1 ili više srednjih žutih ili velikih plavih žlica granula tijekom dužeg vremena, osobito ako Vam je savjetovano da primjenjujete prehranu s niskim udjelom soli (natrija).

3. Kako uzimati AMMONAPS

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Dnevna doza AMMONAPS granula izračunava se prema Vašoj toleranciji na proteine, prehrani i tjelesnoj težini ili površini tijela. Radi određivanja ispravne dnevne doze morat ćete redovito obavljati krvne pretrage. Liječnik će Vam reći koju količinu granula trebate uzimati.

Način primjene

AMMONAPS uzimajte kroz usta u ravnomjerno raspoređenim dozama, putem gastrostome (sonda koja se kroz trbuh uvodi u želudac) ili putem nazogastrične sonde (sonda koja se kroz nos uvodi u želudac).

Tijekom terapije AMMONAPS granulama morate uzimati hranu sa smanjenim udjelom proteina.

AMMONAPS uzimajte uz svaki obrok ili hranjenje. U male djece to može biti 4 do 6 puta na dan.

Mjerenje doze:

- Prije otvaranja lagano protresite bočicu
- Uz pomoć odgovarajuće žlice odmjerite sljedeće količine Ammonaps granula: 1,2 g = mala bijela žlica, 3,3 g = srednja žuta žlica i 9,7 g = velika plava žlica
- Iz bočice izvadite navrh punu odmjernu žlicu
- Preko vrha žlice pređite ravnom površinom, npr. oštricom noža, kako biste uklonili višak granula
- Granule koje ostanu u žlici odgovaraju mjeri jedne žlice
- Iz bočice izvadite odgovarajući broj žlica granula

Kod primjene kroz usta

Izmjerenu dozu pomiješajte s krutom (pire ili jabučna kaša) ili tekućom hranom (voda, jabučni sok, sok od naranče ili bezproteinske formule za dojenčad) i odmah primijenite.

Bolesnici s gastrostomom ili nazogastričnom sondom

Granule miješajte s vodom dok se sve granule ne otope (miješanje otopine pomaže u otapanju granula). Nakon otapanja granula u vodi nastaje mliječno bijela tekućina. Otopinu primijenite neposredno nakon pripreme.

Osim u slučaju uspješne transplantacije jetre, tijekom cijelog čete života morati uzimati lijekove i pridržavati se odgovarajućeg režima prehrane.

Ako uzmete više AMMONAPS granula nego što ste trebali

Bolesnici koji su uzeli vrlo veliku dozu AMMONAPS granula imale su sljedeće simptome:

- pospanost, umor, omaglica i rjeđe smetenost,
- glavobolja,
- promjena okusa (poremećaj osjeta okusa)
- slabiji sluh,
- dezorijentiranost,
- loše pamćenje,
- pogoršanje postojećih neuroloških stanja.

Ako primijetite neke od ovih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili se javite na prvu pomoć radi liječenja.

Ako ste zaboravili uzeti AMMONAPS

Što prije biste trebali uzeti dozu sa sljedećim obrokom. Pazite da razmak između dvije doze bude najmanje 3 sata. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Učestalost mogućih nuspojava navedena je u nastavku.

Vrlo često:	moгу se javiti u više od 1 na 10 osoba
Često:	moгу se javiti u manje od 1 na 10 osoba
Manje često:	moгу se javiti u manje od 1 na 100 osoba
Rijetko:	moгу se javiti u manje od 1 na 1000 osoba
Vrlo rijetko:	moгу se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba
Nepoznato:	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Vrlo česte nuspojave: neredovita mjesečnica i izostanak mjesečnice.

Ako ste spolno aktivni i Vaša mjesečnica u potpunosti izostane, to ne mora biti zbog AMMONAPS granula. U slučaju izostanka mjesečnice obratite se svom liječniku, jer uzrok može biti trudnoća (vidjeti dio o trudnoći i dojenju).

Česte nuspojave: promjene u broju krvnih stanica (crvene stanice, bijele stanice i krvne pločice), smanjeni apetit, depresija, razdražljivost, glavobolja, nesvjestica, zadržavanje tekućine (oticanje), promjene okusa (poremećaji osjeta okusa), bol u trbuhu, povraćanje, mučnina, zatvor, miris kože, osip, promijenjena funkcija bubrega, debljanje, promjene laboratorijskih vrijednosti.

Manje česte nuspojave: manjak crvenih krvnih stanica zbog depresije koštane srži, modrice, promjene srčanog ritma, krvarenje iz debelog crijeva, nadražen želudac, čir želuca, upala gušterače.

Ako se javi dugotrajno povraćanje, odmah se obratite svom liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AMMONAPS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici na bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AMMONAPS sadrži

- Djelatna tvar je natrijev fenilbutirat.
Jedan gram AMMONAPS granula sadrži 940 mg natrijevog fenilbutirata.
- Pomoćne tvari su kalcijev stearat i koloidni, bezvodni silicijev dioksid.

Kako AMMONAPS izgleda i sadržaj pakiranja

AMMONAPS granule su gotovo bijele boje.

Granule su pakirane u plastične bočice sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna bočica sadrži 266 g ili 532 g granula. Za odmjeravanje Vaše dnevne doze priložene su tri žlice (jedna mala bijela žlica, jedna srednja žuta žlica i jedna velika plava žlica).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

Proizvođač

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU
40 boulevard de Champaret
BOURGOIN JALLIEU

38300

Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.