

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

AMMONAPS 500 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 500 mg sodium phenylbutyrate.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 2.7 mmol (62 mg) ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli.

Il-pilloli huma ta' kulur off-wajt, ovali u bit-tinqix "UCY 500".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AMMONAPS hu intiż bħala terapija aġġuntiva fil-kura kronika ta' disturbi fiċ-ċiklu ta' l-urea, li jinvolvu nuqqas ta' carbamyl phosphate synthetase, ornithine transcarbamylase, jew argininosuccinate synthetase.

Għandu jintuża fil-pazjenti kollha b'*neonatal-onset* presentaion (nuqqasijiet sħaħ fl-enżimi li jidhru fl-ewwel 28 ġurnata tal-ħajja). Għandu jintuża wkoll minn pazjenti fejn il-mard joħroġ *aktar tard* (nuqqasijiet parzjali fl-enżimi, li jidhru wara l-ewwel xahar ta' ħajja) li għandhom storja ta' enċefalopatija iperammonemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura permezz ta' AMMONAPS għandu jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea.

AMMONAPS hu indikat għal adulti u tfal li huma kapaċi jibilgħu l-pilloli.

AMMONAPS hu disponibbli bħala granijiet għat-tfal żgħar u tfal li mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli, u għal pazjenti li għadhom disfaġja.

Id-doża ta' kuljum għandha tkun maħduma b'mod individwali skond kemm il-pazjent jiflah jieħu proteini u l-ammont ta' proteini għad-dieta ta' kuljum li huma meħtieġa biex wiehed jikber u jiżviluppa.

Id-doża totali ta' kuljum normali ta' sodium phenylbutyrate fl-esperjenza klinika hi:

- 450 - 600 mg/kg/kuljum fi tfal li jiżnu anqas minn 20 kg
- 9.9 - 13.0 g/m²/kuljum fi tfal li jiżnu aktar minn 20 kg, adoloxxenti u adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' doži li jaqbzu l-20 g/kuljum (40 pillola) ma kienux stabbiliti.

Osservazzjoni terapewtika: Il-livelli fil-plażma ta' ammonia, arginine, l-amino aċidi essenzjali (speċjalment *branched chain* amino acids), carnitine u proteini tas-serum għandhom jinżammu fil-limiti normali. Glutamine tal-plażma għandha tinżamm f'livelli ta' anqas minn 1,000 µmol/l.

Kura nutrizzjonali: AMMONAPS għandu jingħata flimkien ma' restrizzjoni ta' proteini tad-dieta u, f'ċertu każi, flimkien ma' għoti supplimentari ta' amino aċidi essenzjali u carnitine.

L-għoti supplimentari ta' ċitrullina jew arginine huma meħtieġa għall-pazjenti li fuqhom kien djanjostikat nuqqas mat-twelid / mill-ewwel ta' carbamyl synthetase tal-fosfat jew ornithine transcarbamylase b'doża ta' 0.17 g/kg/kuljum jew 3.8 g/m²/kuljum.

L-għoti supplimentari ta' arginine hu meħtieġ għall-pazjenti li fuqhom kien djanjostikat nuqqas ta' argininosuccinate synthetase b'doża ta' 0.4-0.7 g/kg/kuljum or 8.8 - 15.4 g/m²/kuljum.

Jekk hu indikat għoti supplimentari ta' kaloriji, hu rakkomandat li jingħata prodott hieles mill-proteini.

Id-doża totali ta' kuljum ta' AMMONAPS għandha titqassam f'ammonti ugwali u għandha tingħata ma' kull ikla (eż. tliet darbiet kuljum). Il-pilloli għandhom jittieħdu ma' ammont kbir ta' ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Tqala.
- Treddieġh.
- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pilloli AMMONAPS m'għandhomx jintużaw f'pazjenti li għandhom disfagja minhabba r-riskju potenzjali ta' ulċerazzjoni esofagali jekk il-pilloli ma jgħaddux direttament għal ġol-istonku.

Dan il-prodott mediċinali fih 62 mg ta' sodju f'kull pillola, li hu ekwivalenti għal 3% tat-teħid massimu rakkomandat ta' sodju li għandu jittieħed kuljum skont il-WHO.

Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum għal dan il-prodott hi ta' 2.5 g sodju li hu ekwivalenti għal 124% tat-teħid massimu rakkomandat kuljum għal sodju skont il-WHO.

AMMONCAPS hu kkonsidrat għoli fis-sodju, Dan għandu jittieħed inkonsiderazzjoni partikolarment minn daww fuq dieta baxxa bil-melħ. AMMONAPS għalhekk għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew insuffiċjenza serja fil-kliewi, u f'kundizzjonijiet kliniċi fejn l-edema żżomm sodium.

Minhabba li l-metaboliżmu u t-tneħħija mill-ġisem ta' sodium phenylbutyrate jinvolvi l-fwied u l-kliewi, AMMONAPS għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi.

Il-potassju fis-serum għandu jkun immonitorjat matul it-terapija minhabba li l-eskrezzjoni mill-kliewi ta' phenylacetylglutamine tista' tikkawża t-telf ta' potassju mill-urina.

Anki waqt it-terapija, l-enċefalopatija iperammonemika akuta tista' sseħh f'numru ta' pazjenti.

AMMONAPS mhux rakkomandat għall-immaniġġjar ta' iperammonemija akuta, li hi emergenza medika.

Fi tfal li ma jkunux jistgħu jibbilgħu il-pilloli, huwa rakkomandat li jingħataw AMMONAPS granuli minflok.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forum ohra ta' interazzjoni

L-għotja flimkien ma' probenecid tista' taffettwa t-tneħħija mill-kliewi tal-prodott ta' kongukazzjoni ta' sodium phenylbutyrate.

Kienu ppubblikati rapporti li jsostnu li l-iperammonemja rriżultat kaġun ta' haloperidol u ta' valproate. Il-kortikosteroidi jistgħu jwasslu għat-tkissir tal-proteini tal-ġisem u b'hekk jgħollu l-livelli

ta' ammonia fil-plażma. Hu rakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar frekwenti tal-livelli ta' ammonia fil-plażma meta jkun hemm bżonn li jintużaw dawn il-mediċini.

4.6 Fertilità, tqala u treddiegh

Tqala

Is-sigurtà ta' dan il-prodott mediċinali meta jintuża waqt it-tqala ma kienetx stabbilita. Evalwazzjoni ta' studji sperimentali fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva, i.e. effetti fuq l-iżvilupp ta' l-embriju jew il-fetu. Espożizzjoni qabel it-twelid ta' frieh tal-firien għal phenylacetate (il-metabolitu attiv ta' phenylbutyrate) ipproduċa feriti fiċ-ċelloli kortikali piramidali, l-ispina dendritika kienet itwal u irqaq min-normal u mnaqqa fl-ammont. Is-sinifikat ta' din l-informazzjoni għan-nisa tqal mhux magħruf; għalhekk AMMONAPS huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni għandhom jittiehdu minn nisa li jistghu jkollhom it-tfal.

Treddiegh

Meta dozi għolja ta' phenylacetate (190 - 474 mg/kg) ingħataw minn taht il-ġilda fi frieh tal-firien, kien osservat tnaqqis tal-proliferazzjoni u żjieda fit-telf ta' newroni, kif ukoll tnaqqis ta' myelin ta' CNS. Il-maturazzjoni tas-sinapsi ċerebrali ħadet aktar żmien, u kien hemm tnaqqis fin-numru ta' terminali nervużi li jaħdmu fiċ-ċerebru, li wassal għal difetti fl-iżvilupp fil-kobor tal-moħħ. Ma kienx stabbilit jekk-phenylacetate jitneħħa fil-halib ta' l-omm u għalhekk AMMONAPS huwa kontra-indikat waqt it-treddiegh (ara sezzjoni 4.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

F'eżamijiet kliniċi b'AMMONAPS, 56 % tal-pazjenti esperjenzaw ta' l-anqas effett avvers wiehed u 78 % ta' dawn is-sintomi avversi ma kienux ikkunsidrati li huma marbuta ma' AMMONAPS.

Reazzjonijiet avversi involvew primarjament is-sistema riproduttiva u gastro-intestinali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, skond il-klassi ta' l-organi tas-sistema tal-ġisem u skond il-frekwenza. Il-frekwenza hi definita bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetata' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni: Anemija, tromboċitopenja, lewkopenja, lewkoċitosi, tromboċitosi

Mhux komuni: Anemija aplastika, ekkimosi

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:

Komuni: Aċidożi metabolika, alkalosi, nuqqas t'aptit

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Dipressjoni, irritabilità

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Sinkope, uġiegh ta' ras

Disturbi fil-qalb

Komuni: Edema

Mhux komuni: Arritmija

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Uġigh ta' żaqq, rimettar, nawsja, konstipazzjoni, indeboliment fis-sens tat-togħma
Mhux komuni: Pankreatite, ulċera peptika, emorraġġja tar-rektum, gastrite

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: Raxx, riħa anormali fil-ġilda

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka

Komuni: Aċidożi tubulari tal-kliwi

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni *ħafna*: Amenorrea, mestrwazzjoni irregolari

Investigazzjonijiet

Komuni: Tnaqqis fil-potassium, albumina, proteina totali u phosphate fid-demm. Żieda fl-alkaline phosphatase, transaminases, bilirubina, uric acid, chloride, phosphate u sodium fid-demm. Żieda fil-piż.

Każ probabbli ta' reazzjoni tossika għal AMMONAPS (450 mg/kg/kuljum) kien irrappurtat f'pazjenta anorettika ta' 18-il sena li żviluppat enċefalopatija metabolika assoċjata ma' aċidożi lattika, ipokalemija severa, panċitopenja, newropatija periferali, u pankreatite. Hi rkuprat wara tnaqqis tad-doża ħlief għal episodji rikorrenti ta' pankreatite li eventwalment wasslu għat-twaqqif tal-kura.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każ wieħed ta' doża eċċessiva seħħ f'tarbija ta' 5 xhur b'doża aċċidentali waħda ta' 10 g (1370 mg/kg). Il-pazjent żviluppa diarrea, irritabbiltà u aċidożi metabolika b'ipokalemija. Il-pazjent irkupra wara 48 siegħa ta' kura sintomatika.

Dawn is-sintomi huma konsistenti ma' l-akkumulazzjoni ta' phenylacetate, li wera newrotossicità limitata mid-doża meta mogħti fil-vina f'doži li jwasslu sa 400 mg/kg/kuljum. L-aktar effetti predominanti ta' newrotossicità kienu ħedla, għejja, nuqqas ta' konċentrazzjoni. Manifestazzjonijiet inqas frekwenti kienu: konfużjoni, uġigh ta' ras, disgewsja, ipakuži, nuqqas ta' orjentazzjoni, diffikultajiet fil-memorja u żjieda f'newroopatija eżistenti minn qabel.

F'każ ta' doża eċċessiva, waqqaf il-kura u ibda miżuri ta' appoġġ.

Tista' tkun ta' benefiċċju l-ħemodijaliżi jew dijaliżi peritonejali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: prodotti varji tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16A X03.

Sodium phenylbutyrate hu *pro-drug* li jiġi metabolizzat malajr għal phenylacetate. Phenylacetate hija sustanza metabolikament attiva li tingħaqad ma' glutamine permezz ta' *acetylation* biex jiffurma phenylacetylglutamine li mbagħad jitneħħa mill-kliwi. Fuq bażi molari, phenylacetylglutamine jista' jitqabbal ma' l-urea (it-tnejn fihom żewġ *moles* ta' nitrogen) u għalhekk jipprovdi metodu alternattiv għat-tneħħija mill-ġisem ta' nitrogen mhux meħtieġ. Skond studji li saru b'phenylacetateglutamine, it-tneħħija mill-ġisem f'pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea, hu possibbli li jkun stmat li, għal kull gramma ta' sodium phenylbutyrate mogħti, jiġi prodott bejn 0.12 u 0.15 g ta' phenylacetylglutamine

nitrogen. Bħala riżultat ta' dan, sodium phenylbutyrate inaqqas il-livell ta' ammonja għolja fil-plażma u ta' glutamine f'pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea. Hu importanti li d-djanjosi ssir minn kmieni u l-kura tibda immedjatament biex tittejjeb il-qagħda klinika u ċ-ċans ta' sopravivenza.

Qabel, *neonatal-onset presentation* ta' disturbi taċ-ċiklu ta' l-urea kienu kważi universalment fatali fl-ewwel sena tal-ħajja, anke meta kkurata permezz ta' dijalizi peritonejali u b' amino aċidi essenzjali jew l-analogi tagħhom li huma ħielsa minn nitrogen. Permezz hemodijalizi, l-użu ta' rotot alternattivi għat-tneħħija mill-ġisem ta' nitrogen mhux meħtieġ, (sodium phenylbutyrate, sodium benzoate u sodium phenylacetate), restrizzjoni tal-proteini fid-dieta, u, f'ċertu każi, l-għoti supplimentari ta' amino aċidi essenzjali, ir-rata ta' għajxien f'trabi li għadhom kif jitwieldu djanjostikati wara t-twelid (iżda fl-ewwel xahar tal-ħajja) żdiedet sa kważi 80% bil-parti l-kbira ta' l-imwiet isehħ matul episodju ta' enċefalopatija iperammonemika akuta. Pazjenti fejn il-marda ħarġet immedjatament mat-twelid, tirriżulta inċidenza għolja ta' nuqqas ta' żvilupp mentali.

F'pazjenti djanjostikati matul il-ġestazzjoni u kkurati qabel xi episodju ta' enċefalopatija iperammonemika, ir-rata ta' għajxien kienet ta' 100%, imma anke f'dawn il-pazjenti, ħafna eventwalment urew nuqqasijiet konjittivi jew nuqqasijiet newroloġiċi oħra.

F'pazjenti *fejn il-marda ħarġet tard*, inklużi eterożigi femminili għal nuqqas ta' ornithine transcarbamylase, li rkupraw minn enċefalopatija iperammonemika u kienu kkurati b'mod kroniku b'restrizzjoni tal-proteini fid-dieta u sodium phenylbutyrate, ir-rata ta' għajxien kienet ta' 98%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kienu eżaminati kellhom livell ta' IQ bejn medju u medju baxx/*borderline mentally retarded range*. Ir-riżultati konjittivi tagħhom jibqgħu relattivament stabbli matul it-terapija permezz ta' phenylbutyrate.

Hu diffiċli li l-kura twassal biex jingħelbu nuqqasijiet newroloġiċi eżistenti minn qabel, u deterjorazzjoni newroloġika tista' tkompli f'xi pazjenti.

AMMONAPS jista' jkun meħtieġ matul il-ħajja kollha sakemm ma jsirx trapjant ortotopiku tal-fwied.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Phenylbutyrate hu magħruf li jossida ruħu għal phenylacetate li jingħaqad b'mod enzimatiċu ma' glutamine biex jifforma phenylacetylglutamine fil-fwied u l-kliwi. Phenylacetate jiġi idrolizzat ukoll mill-esterases fil-fwied u fid-demm.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u ta' l-awrina ta' phenylbutyrate u l-metaboliti tiegħu nkisbu minn adulti normali sajmin li ngħataw doża waħda ta' 5 g ta' sodium phenylbutyrate u minn pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea, emoglobinopatijiet u *cirrrosis* li ngħataw doża waħda u doži orali ripetuti sa 20 g/kuljum (studji mhux kontrollati). Id-dispożizzjoni ta' phenylbutyrate u l-metaboliti tiegħu kienet studjata wkoll f'pazjenti b'kanċer wara infużjoni fil-vina ta' sodium phenylbutyrate (sa 2 g/m²) jew phenylacetate.

Assorbiment

Phenylbutyrate jiġi assorbit malajr waqt li tkun sajjem: wara doża waħda orali ta' 5 g ta' sodium phenylbutyrate, fil-forma ta' pilloli, livelli li jitkejjlu fil-plażma kienu osservati 15-il minuta wara l-għotja tad-doża. Il-ħin medju biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima hu ta' 1.35 siegħa u l-konċentrazzjoni massima medja hi ta' 218 µg/ml. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hi 0.8 siegħa. L-effett ta' l-ikel fuq l-assorbiment mhux magħruf.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' phenylbutyrate hu ta' 0.2 l/kg.

Bijotrasformazzjoni

Wara doża waħda ta' 5 g ta' sodiumphenylbutyrate fil-forma ta' pillola, livelli li jitkejjlu fil-plażma ta' phenylacetate u phenylacetylglutamine kienu osservati 30 u 60 minuta rispettivament wara l-għotja tad-doża. Il-perjodu medju biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima hu ta' 3.74 u

3.43 siegħat, rispettivament, u l-koncentrazzjoni massima medja hi ta' 48.5 and 68.5 µg/ml, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hi 1.2 u 2.4 siegħat, rispettivament.

Studji b'għotja ta' doži għoljin fil-vina ta' phenylacetate urew farmokinetika mhux lineari kkaratterizzata minn metabolizmu saturabbli għal phenylacetylglutamine. Dożaġġ ripetut b'phenylacetate wera evidenza ta' induzzjoni tat-tnehhija.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti b'disturbi fiċ-ċiklu ta' l-urea jew b'emoglobinopatiji li kienu qed jirċievu diversi doži ta' phenylbutyrate (300 – 650 mg/kg/kuljum sa 20 g/kuljum) ma seta' jkun osservat l-ebda livell ta' phenylacetate fil-plażma wara lejl li fih il-pazjent ma ħa xejn. F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni epatika, il-konversjoni ta' phenylacetate għal phenylacetylglutamine tista' ddum relattivament aktar. Tliet pazjenti ċirrotiċi (minn 6) li rċeew għotja orali ta' sodium phenylbutyrate (20 g/kuljum fi tliet doži) urew livelli sostenuti ta' phenylacetate fil-plażma fit-tielet ġurnata, li huma ta' ħames darbiet aktar minn daww miksuba mill-ewwel doża.

F'voluntiera normali, differenzi fis-sess instabu fil-parametri farmakokinetiċi ta' phenylbutyrate u phenylacetate (AUC u C_{max} madwar 30 - 50% akbar fin-nisa) iżda mhux phenylacetylglutamine. Dan jista' jkun minhabba l-lipofiliċità ta' sodium phenylbutyrate u differenzi konsegwenti fil-volum ta' distribuzzjoni.

Eliminazzjoni

Madwar 80 - 100% tal-prodott mediċinali jitneħħa mill-kliewi f'24 siegħa bħala prodott konjugat, phenylacetylglutamine.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Kien hemm riżultat negattiv f'2 studji fuq il-mutaġeniċità b'sodium phenylbutyrate, i.e. l-eżami Ames u l-eżami tal-mikronukleju. Ir-riżultati jindikaw li sodium phenylbutyrate ma jwassal għall-ebda effett mutaġeniku fl-eżami Ames kemm b'attivazzjoni metabolika kif ukoll mingħajra.

Ir-riżultati ta' l-eżami tal-mikronukleju jindikaw li sodium phenylbutyrate ma kienx ikkunsidrat li jipproduċi l-ebda effett klastoġeniku fuq firien ikkurati b'livelli ta' doża tossika jew mhux tossika (eżaminati 24 u 48 siegħa wara doża orali waħda ta' 878 sa 2800 mg/kg). Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità u fertilità ta' sodium phenylbutyrate.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken HDPE, b'għotjien li ma jinfethux mit-tfal, li fihom 250 jew 500 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokkolma
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 08/12/1999
Data tal-aħħar tiġdid: 08/12/2009

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

AMMONAPS 940 mg/g granijiet

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull gramma ta' granijiet fiha 940 mg ta' sodium phenylbutyrate

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kuċċarina żgħira ta' granijiet fiha 6.5 mmol (149 mg) ta' sodium.

Kuċċarina medja ta' granijiet fiha 17.7 mmol (408 mg) ta' sodium.

Kuċċarina kbira ta' granijiet fiha 52.2 mmol (1200 mg) ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet

Il-granijiet huma ta' kulur abjad jagħti fil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AMMONAPS hu intiż bħala terapija aġġuntiva fil-kura kronika ta' disturbi fiċ-ċiklu ta' l-urea, li jinvolvu nuqqas ta' carbamyl phosphate synthetase, ornithine transcarbamylase jew argininosuccinate synthetase.

Għandu jintuża fil-pazjenti kollha b'*neonatal-onset* presentaion (nuqqasijiet sħaħ fl-enżimi li jidhru fl-ewwel 28 gurnata tal-ħajja). Għandu jintuża wkoll minn pazjenti fejn il-mard joħroġ *aktar tard* (nuqqasijiet parzjali fl-enżimi, li jidhru wara l-ewwel xahar ta' ħajja) li għandhom storja ta' enċefalopatija iperammonemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura permezz ta' AMMONAPS għandu jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea.

AMMONAPS granijiet għandhom jittieħdu mill-ħalq (lil trabi u tfal li ma jafux jibilgħu l-pilloli, u lil pazjenti li għandhom disfagġja) jew permezz ta' *gastrostomy* jew tubu nażogastriku.

Id-doża ta' kuljum għandha tkun maħduma b'mod individwali skond kemm il-pazjent jiflah jieħu proteini u l-ammont ta' proteini għad-dieta ta' kuljum li huma meħtieġa biex wieħed jikber u jiżviluppa.

Id-doża totali ta' kuljum normali ta' sodium phenylbutyrate fl-esperjenza klinika hi:

- 450 - 600 mg/kg/kuljum fi trabi li għadhom jitwiċdu, trabi u tfal li jiżnu anqas minn 20 kg
- 9.9 - 13.0 g/m²/kuljum fi tfal li jiżnu aktar minn 20 kg, adoloxxenti u adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' doži li jaqbzu l-20 g/kuljum ma kienux stabbiliti.

Osservazzjoni terapewtika: Il-livelli fil-plażma ta' ammonia, arginine, l-amino aċidi essenzjali (speċjalment *branched chain* amino acids), carnitine u proteini tas-serum għandhom jinżammu fil-limiti normali. Glutamine tal-plażma għandha tinżamm f'livelli ta' anqas minn 1,000 µmol/l.

Kura nutrizzjonali: AMMONAPS għandu jingħata flimkien ma' restrizzjoni ta' proteini tad-dieta u, f'ċertu każi, flimkien ma' għoti supplimentari ta' amino aċidi essenzjali u carnitine.

L-għoti supplimentari ta' ċitrullina jew arginine huma meħtieġa għall-pazjenti li fuqhom kien djanjostikat *nuqqas mat-twelid* / mill-ewwel ta' carbamyl synthetase tal-fosfat jew ornithine transcarbamylase b'doża ta' 0.17 g/kg/kuljum jew 3.8 g/m²/kuljum.

L-għoti supplimentari ta' arginine hu meħtieġ għall-pazjenti li fuqhom kien djanjostikat nuqqas ta' argininosuccinate synthetase b'doża ta' 0.4 - 0.7 g/kg/kuljum or 8.8 - 15.4 g/m²/kuljum.

Jekk hu indikat għoti supplimentari ta' kaloriji, hu rakkomandat li jingħata prodott ħieles mill-proteini.

Id-doża totali ta' kuljum għandha titqassam f'ammonti ugwali u għandha tingħata ma' kull ikla jew tmigh (eż. 4-6 darbiet kuljum fi tfal żgħar). Meta tittiehed oralment, il-granijiet għandhom jiġihalltu ma' ikliet solidi (bħal patata maxx jew purè tat-tuffieħ) jew ikliet likwidi (bħal ilma, meraq tat-tuffieħ, meraq tal-laring jew formoli għat-trabi ħielsa mill-proteina).

Huma pprovduti tliet kuċċarini tad-dożaġġ, li jferrgħu 1.2 g, 3.3 g jew 9.7 g ta' sodium phenylbutyrate. Hawwad il-flixxun bil-mod qabel tferra'.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Tqala.
- Treddieġ.
- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dan il-prodott mediċinali fih 124 mg (5.4 mmol) ta' sodium kull gramma ta' sodium phenylbutyrate, ekwivalenti għal 6% tat-teħid massimu rakkomandat kuljum għal sodju skont il-WHO.

Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum għal dan il-prodott fiha 2.5 g sodju li hu ekwivalenti għal 124% tat-teħid massimu rakkomandat ta' kuljum ta' sodju skont il-WHO.

AMMONAPS hu kkonsidrat għoli fis-sodju. Dan għandu jittiehed inkonsiderazzjoni partikolarment minn dawk fuq dieta baxxa bil-melħ.

AMMONAPS għalhekk għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew insuffiċjenza serja fil-kliewi, u f'kundizzjonijiet kliniċi fejn l-edema żżomm sodium.

Minhabba li l-metaboliżmu u t-tneħħija mill-ġisem ta' sodium phenylbutyrate jinvolvi l-fwied u l-kliewi, AMMONAPS għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi.

Il-potassju fis-serum għandu jkun immonitorjat matul it-terapija minhabba li l-eskrezzjoni mill-kliewi ta' phenylacetylglutamine tista' tikkawża t-telf ta' potassju mill-urina.

Anki waqt it-terapija, l-enċefalopatija iperammonemika akuta tista' sseħħ f'numru ta' pazjenti.

AMMONAPS mhux rakkomandat għall-immaniġġjar ta' iperammonemija akuta, li hi emergenza medika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-ghotja flimkien ma' probenecid tista' taffettwa t-tneħħija mill-kliewi tal-prodott ta' kongukazzjoni ta' sodium phenylbutyrate.

Kienu ppubblikati rapporti li jsostnu li l-iperammonemja rriżultat kaġun ta' haloperidol u ta' valproate. Il-kortikosteroidi jistgħu jwasslu għat-tkissir tal-proteini tal-ġisem u b'hekk jgħollu l-livelli ta' ammonia fil-plażma. Hu rakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar frekwenti tal-livelli ta' ammonia fil-plażma meta jkun hemm bżonn li jintużaw dawn il-mediċini.

4.6 Fertilità, tqala u treddiegh

Tqala

Is-sigurtà ta' dan il-prodott mediċinali meta jintuża waqt it-tqala ma kienetx stabbilita. Evalwazzjoni ta' studji sperimentali fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva, i.e. effetti fuq l-iżvilupp ta' l-embriju jew il-fetu. Espożizzjoni qabel it-twelid ta' frieħ tal-firien għal phenylacetate (il-metabolitu attiv ta' phenylbutyrate) ipproduċa feriti fiċ-ċelloli kortikali piramidali, l-ispina dendritika kienet itwal u irraq min-normal u mnaqqsa fl-ammont. Is-sinifikat ta' din l-informazzjoni għan-nisa tqal mhux magħruf; għalhekk AMMONAPS huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Mizuri effettivi ta' kontraċezzjoni għandhom jittiehdu minn nisa li jistgħu jkollhom it-tfal.

Treddiegh

Meta doži għolja ta' phenylacetate (190 - 474 mg/kg) ingħataw minn taħt il-ġilda fi frieħ tal-firien, kien osservat tnaqqis tal-proliferazzjoni u żjieda fit-telf ta' newroni, kif ukoll tnaqqis ta' myelin ta' CNS. Il-maturazzjoni tas-sinapsi ċerebrali ħadet aktar żmien, u kien hemm tnaqqis fin-numru ta' terminali nervużi li jaħdmu fiċ-ċerebru, li wassal għal difetti fl-iżvilupp fil-kobor tal-moħħ. Ma kienx stabbilit jekk-phenylacetate jitneħħa fil-ħalib ta' l-omm u għalhekk AMMONAPS huwa kontra-indikat waqt it-treddiegh (ara sezzjoni 4.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

F'eżamijiet kliniċi b'AMMONAPS, 56 % tal-pazjenti esperjenzaw ta' l-anqas effett avvers wiehed u 78 % ta' dawn is-sintomi avversi ma kienux ikkunsidrati li huma marbuta ma' AMMONAPS.

Reazzjonijiet avversi involvew primarjament is-sistema riproduttiva u gastro-intestinali. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt, skond il-klassi ta' l-organi tas-sistema tal-ġisem u skond il-frekwenza. Il-frekwenza hi definita bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetata' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika

Komuni: Anemija, tromboċitopenja, lewkopenja, lewkoċitosi, tromboċitosi

Mhux komuni: Anemija aplastika, ekkimosi

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:

Komuni: Aċidożi metabolika, alkalosi, nuqqas t'aptit

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Dipressjoni, irritabilità

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Sinkope, uġieħ ta' ras

Disturbi fil-qalb

Komuni: Edema

Mhux komuni: Arritmija

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Uġiġ ta' żaqq, rimettar, nawsja, konstipazzjoni, indeboliment fis-sens tat-togħma
Mhux komuni: Pankreatite, ulċera peptika, emorraġġja tar-rektum, gastrite

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: Raxx, riħa anormali fil-ġilda

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija

Komuni: Aċidożi tubulari tal-kliwi

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni *ħafna*: Amenorrea, mestrwazzjoni irregolari

Investigazzjonijiet

Komuni: Tnaqqis fil-potassium, albumina, proteina totali u phosphate fid-demm. Żieda fl-alkaline phosphatase, transaminases, bilirubina, uric acid, chloride, phosphate u sodium fid-demm. Żieda fil-piż.

Każ probabbli ta' reazzjoni tossika għal AMMONAPS (450 mg/kg/kuljum) kien irrappurtat f'pazjenta anorettika ta' 18-il sena li żviluppat enċefalopatija metabolika assoċjata ma' aċidożi lattika, ipokalemija severa, panċitopenja, newropatija periferali, u pankreatite. Hi rkuprat wara tnaqqis tad-doża ħlief għal episodji rikorrenti ta' pankreatite li eventwalment wasslu għat-twaqqif tal-kura.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każ wieħed ta' doża eċċessiva seħħ f'tarbija ta' 5 xhur b'doża aċċidentali waħda ta' 10 g (1370 mg/kg). Il-pazjent żviluppa diarrea, irritabbiltà u aċidożi metabolika b'ipokalemija. Il-pazjent irkupra wara 48 siegħa ta' kura sintomatika.

Dawn is-sintomi huma konsistenti ma' l-akkumulazzjoni ta' phenylacetate, li wera newrotossicità limitata mid-doża meta mogħti fil-vina f'doża li jwasslu sa 400 mg/kg/kuljum. L-aktar effetti predominanti ta' newrotossicità kienu ħedla, għejja, nuqqas ta' koncentrazzjoni. Manifestazzjonijiet inqas frekwentikien konfużjoni, uġiġ ta' ras, disgewsja, ipakużi, nuqqas ta' orjentazzjoni, diffikultajiet fil-memorja u żjieda f'newroopatija eżistenti minn qabel. F'każ ta' doża eċċessiva, waqqaf il-kura u ibda miżuri ta' appoġġ.

Tista' tkun ta' benefiċċju l-hemodijaliżi jew dijaliżi peritonejali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: prodotti varji tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16A X03.

Sodium phenylbutyrate hu *pro-drug* li jiġi metabolizzat malajr għal phenylacetate. Phenylacetate hija sustanza metabolikament attiva li tingħaqad ma' glutamine permezz ta' *acetylation* biex jifforma phenylacetylglutamine li mbagħad jitneħħa mill-kliwi. Fuq bażi molari, phenylacetylglutamine jista' jitqabbal ma' l-urea (it-tnejn fihom żewġ *moles* ta' nitrogen) u għalhekk jipprovdi metodu alternattiv għat-tneħħija mill-ġisem ta' nitrogen mhux meħtieġ. Skond studji li saru b'phenylacetateglutamine, it-

tnehhija mill-ġisem f'pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea, hu possibbli li jkun stmat li, għal kull gramma ta' sodium phenylbutyrate mogħti, jiġi prodott bejn 0.12 u 0.15 g ta' phenylacetylglutamine nitrogen. Bħala riżultat ta' dan, sodium phenylbutyrate inaqqas il-livell ta' ammonia għolja fil-plażma u ta' glutamine f'pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea. Hu importanti li d-djanjosi ssir minn kmieni u l-kura tibda immedjatament biex tittejjeb il-qagħda klinika u ċ-ċans ta' sopravivenza.

Qabel, *neonatal-onset presentation* ta' disturbi taċ-ċiklu ta' l-urea kienu kważi universalment fatali fl-ewwel sena tal-ħajja, anke meta kkurata permezz ta' dijalizi peritonejali u b' amino aċidi essenzjali jew l-analogi tagħhom li huma ħielsa minn nitrogen. Permezz hemodijalizi, l-użu ta' rotot alternattivi għat-tnehhija mill-ġisem ta' nitrogen mhux meħtieġ, (sodium phenylbutyrate, sodium benzoate u sodium phenylacetate), restrizzjoni tal-proteini fid-dieta, u, f'ċertu każi, l-ġhoti supplimentari ta' amino aċidi essenzjali, ir-rata ta' għajxien f'trabi li għadhom kif jitwiellu djanjostikati wara t-twelid (iżda fl-ewwel xahar tal-ħajja) żdiedet sa kważi 80% bil-parti l-kbira ta' l-imwiet isehħ matul episodju ta' enċefalopatija iperammonemika akuta. Pazjenti fejn il-marda ħarġet immedjatament mat-twelid, tirriżulta inċidenza għolja ta' nuqqas ta' żvilupp mentali.

F'pazjenti djanjostikati matul il-ġestazzjoni u kkurati qabel xi episodju ta' enċefalopatija iperammonemika, ir-rata ta' għajxien kienet ta' 100%, imma anke f'dawn il-pazjenti, ħafna eventwalment urew nuqqasijiet konjittivi jew nuqqasijiet newroloġiċi oħra.

F'pazjenti *fejn il-marda ħarġet tard*, inkluzi eterożigi femminili għal nuqqas ta' ornithine transcarbamylase, li rkupraw minn enċefalopatija iperammonemika u kienu kkurati b'mod kroniku b'restrizzjoni tal-proteini fid-dieta u sodium phenylbutyrate, ir-rata ta' għajxien kienet ta' 98%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kienu eżaminati kellihom livell ta' IQ bejn medju u medju baxx/*borderline mentally retarded range*. Ir-riżultati konjittivi tagħhom jibqgħu relattivament stabbli matul it-terapija permezz ta' phenylbutyrate.

Hu diffiċli li l-kura twassal biex jingħelbu nuqqasijiet newroloġiċi eżistenti minn qabel, u deterjorazzjoni newroloġika tista' tkompli f'xi pazjenti.

AMMONAPS jista' jkun meħtieġ matul il-ħajja kollha sakemm ma jsirx trapjant ortotopiku tal-fwied.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Phenylbutyrate hu magħruf li jossida ruħu għal phenylacetate li jingħaqad b'mod enzimatiċu ma' glutamine biex jifforma phenylacetylglutamine fil-fwied u l-kliwi. Phenylacetate jiġi idrolizzat ukoll mill-esterases fil-fwied u fid-demm.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u ta' l-awrina ta' phenylbutyrate u l-metaboliti tiegħu nkisbu minn adulti normali sajmin li ngħataw doża waħda ta' 5 g ta' sodium phenylbutyrate u minn pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea, emoglobinoopatijiet u *cirrhosis* li ngħataw doża waħda u doži orali ripetuti sa 20 g/kuljum (studji mhux kontrollati). Id-dispożizzjoni ta' phenylbutyrate u l-metaboliti tiegħu kienet studjata wkoll f'pazjenti b'kanċer wara infużjoni fil-vina ta' sodium phenylbutyrate (sa 2 g/m²) jew phenylacetate.

Assorbiment

Phenylbutyrate jiġi assorbit malajr waqt li tkun sajjem: wara doża waħda orali ta' 5 g ta' sodium phenylbutyrate, fil-forma ta' granuli, livelli li jitkejjlu fil-plażma kienu osservati 15-il minuta wara l-ġhotja tad-doża. Il-ħin medju biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima hu ta' 1 siegħa u l-konċentrazzjoni massima medja hi ta' 195 µg/ml. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hi 0.8 siegħa. L-effett ta' l-ikel fuq l-assorbiment mhux magħruf.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni tal-fenajlbutirajt hu ta' 0.2 l/kg.

Bijotrasformazzjoni

Wara doża wahda ta' 5 g ta' fenajlbutirajt ta' sodium fil-forma ta' granijiet, livelli li jitkejjlu fil-plażma ta' phenylacetate u phenylacetylglutamine kienu osservati 30 u 60 minuta rispettivament wara l-ghotja tad-doża. Il-perjodu medju biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima hu ta' 3.55 u 3.23 siegħat, rispettivament, u l-konċentrazzjoni massima medja hi ta' 45.3 and 62.8 µg/ml, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hi 1.3 u 2.4 siegħat, rispettivament.

Studji b'ghotja ta' doži għoljin fil-vina ta' phenylacetate urew farmokinetika mhux lineari kkaratterizzata minn metabolizmu saturabbli għal phenylacetylglutamine. Dożagġ ripetut b'phenylacetate wera evidenza ta' induzzjoni tat-tneħħija.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti b'disturbi fiċ-ċiklu ta' l-urea jew b'emoglobinopatiji li kienu qed jirċievu diversi doži ta' phenylbutyrate (300 – 650 mg/kg/kuljum sa 20 g/kuljum) ma seta' jkun osservat l-ebda livell ta' phenylacetate fil-plażma wara lejl li fih il-pazjent ma ħa xejn. F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni epatika il-konversjoni ta' phenylacetate għal phenylacetylglutamine tista' ddum relattivament aktar. Tliet pazjenti ċirrotiċi (minn 6) li rċeew għotja orali ta' sodium phenylbutyrate (20 g/kuljum fi tliet doži) urew livelli sostenuti ta' phenylacetate fil-plażma fit-tielet gurnata, li huma ta' ħames darbiet aktar minn daww miksuba mill-ewwel doża.

F'voluntiera normali, differenzi fis-sess instabu fil-parametri farmakokinetiċi ta' phenylbutyrate u phenylacetate (AUC u C_{max} madwar 30 - 50% akbar fin-nisa) iżda mhux phenylacetylglutamine. Dan jista' jkun minħabba l-lipofiliċità ta' sodium phenylbutyrate u differenzi konsegwenti fil-volum ta' distribuzzjoni.

Eliminazzjoni

Madwar 80 - 100% tal-prodott mediċinali jitneħħa mill-kliwi f'24 siegħa bħala prodott konjugat, phenylacetylglutamine.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Kien hemm riżultat negattiv f'2 studji fuq il-mutaġeniċità b'sodium phenylbutyrate, i.e. l-eżami Ames u l-eżami tal-mikronukleju. Ir-riżultati jindikaw li sodium phenylbutyrate ma jwassal għall-ebda effett mutaġeniku fl-eżami Ames kemm b'attivazzjoni metabolika kif ukoll mingħajra.

Ir-riżultati ta' l-eżami tal-mikronukleju jindikaw li sodium phenylbutyrate ma kienx ikkunsidrat li jipproduċi l-ebda effett klastoġeniku fuq firien ikkurati b'livelli ta' doża tossika jew mhux tossika (eżaminati 24 u 48 siegħa wara doża orali wahda ta' 878 sa 2800 mg/kg). Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità u fertilità ta' sodium phenylbutyrate.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Calcium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Fliexken HDPE, b'għotjin li ma jinfethux mit-tfal, li fihom 266 g jew 532 g ta' granijiet.

Tlett imgharef ta' kejl differenti għad-doża huma provduti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Hu rakkomandat li l-imgharrfa għat-tkejjil titneħha mimlija mill-kontenitur filwaqt li wiċċ ċatt, eż. Ix-xafra ta' sikkina jitpoġġa fil-parti ta' fuq ta' fejn jintuza għat-tkejjil. Dan se jagħti d-doża segwenti: miżura żgħira 1.2 g, miżura ta' daqs medju 3.3 mg u miżura kbira ta' 9.7 g ta' sodium phenylbutyrate.

Meta l-pazjent jeħtieġ għotja permezz ta' tubu, hu possibbli li AMMONAPS jithallat ma' l-ilma qabel jintuza (is-solubilità ta' sodium phenylbutyrate tilhaq il-5g f' 10 ml ta' ilma.). Jekk jogħġbok innota li l-granijiet imħallta ma' l-ilma jipproduċu suspensjoni ta' kulur abjad tal-ħalib.

Meta l-granijiet ta' AMMONAPS għandhom jittiehdu ma' l-ikel, likwidu jew ilma, hu importanti li dawn jittiehdu immedjament wara li jithalltu.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokkolma
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 08/12/1999
Data tal-aħħar tiġdid: 08/12/2009

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mhux applikabbli.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN GHALL-PILLOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AMMONAPS 500 mg pilloli
sodium phenylbutyrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 500 mg ta' sodium phenylbutyrate

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

250 pillola
500 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[ippakkjar ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KAXXA TAL-KARTUN TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN GHALL-GRANULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AMMONAPS 940 mg/g granijiet
sodium phenylbutyrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

1 g ta' granijiet fihom 940 mg ta' sodium phenylbutyrate

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

266 g granijiet
532 g granijiet
Tlett imgharef ta' kejl differenti għad-doża huma provduti.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

AMMONAPS 500 mg pilloli

Sodium phenylbutyrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum AMMONAPS u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu AMMONAPS
3. Kif għandek tiehu AMMONAPS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen AMMONAPS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum AMMONAPS u għalxiex jintuza

AMMONAPS jingħata bir-ricetta lil pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea. Il-pazjenti b'dawn il-problemi rari għandhom nuqqas ta' ċerti enzimi tal-fwied u għalhekk mhumix kapaci jneħħu nitrogen żejjed. In-nitrogen huwa blokk li tinbena mill-proteini u minhabba dan ikun hemm akkumulazzjoni ta' nitrogen fil-ġisem wara li jittieħdu l-proteini. L-ammont żejjed ta' nitrogen jinsab fil-forma ta' ammonia, li hi tossika b'mod speċjali fuq il-moħħ u twassal, f'każi serji, li l-pazjent ma jibqax daqstant konxju u għal koma.

AMMONAPS jgħin lill-ġisem biex ineħħi nitrogen eċċessiv u b'hekk inaqqas l-ammont ta' ammonia fil-ġisem tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu AMMONAPS

Tihux AMMONAPS

- jekk inti tqila.
- jekk inti tredda'.
- jekk inti allergiku/a għal sodium phenylbutyrate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu **AMMONAPS**

- jekk għandek diffikultà biex tibra'. Il-pilloli AMMONAPS jistgħu jehlu fl-esofagu u jikkawżaw ulċeri. Jekk għandek diffikultà biex tibra', hu rakkomandat li tuża l-granuli AMMONAPS minflok il-pilloli.
- jekk inti tbatu minn kollass tal-qalb, minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew mard ieħor fejn iż-żamma tal-melħ tas-sodium li hemm f'din il-medicina tista' taggrava l-kundizzjoni tiegħek.
- jekk għandek problemi fit-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied, minhabba li AMMONAPS jiġi mneħħi mill-ġisem mill-kliewi u mill-fwied.
- Meta jingħata lit-tfal iż-żgħar, għaliex jista' ma jirnexxilhomx jibilgħu l-pilloli u jistgħu jifgaw. Hu rakkomandat li minflok jintużaw granijiet ta' AMMONAPS.

AMMONAPS għandu jittiehed flimkien ma' dieta b'ammont limitat ta' proteini, li hi maħduma apposta għalik mit-tabib jew minn espert tad-dieta. Int għandek issegwi din id-dieta sew.

AMMONAPS ma jevitax kompletament l-okkorrenza ta' eċċess akut ta' ammonja fid-demm u mhuwiex adattat biex jikkura din il-kundizzjoni, li hi emergenza medika.

Jekk ikollok bżonn ta' testijiet tal-laboratorju, hu importanti li tfakkar it-tabib tiegħek li int qed tiehu AMMONAPS, għax is-sodium phenylbutyrate jista' jinfluwenza ċerti riżultati tat-testijiet tal-laboratorju.

Mediċini oħra u AMMONAPS

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

B'mod speċjali hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini oħra li fihom:

- valproic acid (mediċina anti-epilettika),
- haloperidol (użat f'ċerti disturbi psikotiċi),
- kortikosteroidi (mediċini simili għal cortisone li jintużaw sabiex jipprovdu serħan għal partijiet tal-gisem infjammati),
- probenecid (għal kura ta' iperurikemja assoċjata ma' gotta)

Dawn il-mediċini jistgħu jibdlu l-effett ta' AMMONAPS u inti ser ikollok bżonn ta' testijiet tad-demm iktar frekwenti. Jekk m'intix ċert/a jekk il-mediċini tiegħek fihomx dawn is-sustanzi, għandek tiċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek.

Tqala u treddigh

Tużax AMMONAPS jekk inti tqila, għaliex din il-mediċina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiċċla tiegħek. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni, matul il-kura b'AMMONAPS.

Tużax AMMONAPS jekk tkun qed tredda', għaliex din il-mediċina tista' tgħaddi fil-ħalib tas-sider u tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

AMMONAPS fih sodium

Kull pillola ta' AMMONAPS fiha 62 mg ta' sodium.

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk teħtieġ 6 pilloli jew aktar kuljum għal żmien itwal, speċjalment jekk ngħatajt parir biex issegwi dieta bi ftit melħ (sodju).

3. Kif għandek tiehu AMMONAPS

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża ta' kuljum ta' AMMONAPS tinħadem fuq it-tolleranza tiegħek għall-proteini, id-dieta u l-piż tal-gisem jew is-superfiċje tal-gisem. Int ser ikollok bżonn ta' eżamijiet regolari tad-demm biex tkun determinata d-doża korretta ta' kuljum. It-tabib tiegħek sejjer jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli.

Mnejn jingħata

Int għandek tiehu AMMONAPS minn ħalqek u tqassam id-doża b'mod ugwali ma' kull ikla (eżempju tliet darbiet kuljum). Għandek tiehu AMMONAPS ma' ammont kbir ta' ilma.

AMMONAPS għandu jittiehed ma' dieta speċjali b'ammont imnaqqas ta' proteina.

Il-pilloli AMMONAPS m'għandhomx jingħataw lit-tfal li mhumiex kapaċi jibbilgħu l-pilloli. Hu rakkomandat li jintużaw il-granijiet ta' AMMONAPS minflok.

Ser ikollok bżonn tiegħu l-kura u ssegwi dieta matul haġtek kollha, hlief jekk ikollok trapjant tal-fwied li jkun irnexxa.

Jekk tiegħu AMMONAPS aktar milli suppost

Pazjenti li haġu doża qawwija ħafna ta' AMMONAPS kellhom:

- ngħas, għeja, sturdament, u b'mod inqas frekwenti, konfużjoni,
- uġiġħ ta' ras,
- tibdil fit-togħma (disturbi fit-togħma),
- tnaqqis fis-sens tas-smiġħ,
- diżorjentament,
- indeboliment tal-memorja
- aggravament ta' kundizzjonijiet newroloġiċi eżistenti.

Jekk inti jkollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza ta' l-isptar immedjatament għal kura ta' sapport.

Jekk tinsa tiegħu AMMONAPS

Għandek tiegħu doża kemm jista' jkun malajr l-ewwel darba li tiekol. Dejjem kun ċert li hemm ta' l-inqas tliet (3) sigħat bejn żewġ dożi. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji possibbli hija mogħtija hawn taht.

Komuni ħafna:	Taffettwa aktar minn utent 1 minn kull 10
Komuni:	Taffettwa aktar minn utent 1 minn kull 100
Mhux komuni:	Taffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
Rari:	Taffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 10,000
Rari ħafna:	Taffettwa inqas minn utent 1 minn kull 10,000
Mhux magħruf:	Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli

Effetti sekondarji komuni ħafna: mestrwazzjoni irregolari u l-waqfien tal-mestrwazzjoni. Jekk inti sesswalment attiva u l-mestrwazzjoni tiegħek tieqaf għal kollox, tassumix li dan huwa ikkawżat minn AMMONAPS. Jekk iseħħ dan, jekk jogħġbok iddiskuti din il-ħaġa mat-tabib tiegħek, għaliex in-nuqqas tal-mestrwazzjoni tiegħek jista' jkun ikkawżat minn tqala (ara s-sezzjoni Tqala u treddiġħ hawn fuq).

Effetti sekondarji komuni: tibdil fin-numru ta' ċelloli ħomor tad-dem (ċelloli ħomor, ċelloli bojod u plejtllets), aptit imnaqqas, dipressjoni, irritabilità, uġiġħ ta' ras, ħass ħażin, żamma ta' fluwidu (nefha), tibdil fit-togħma (disturbi fit-togħma) uġiġħ ta' żaqq, rimettar, dardir, stitikezza, riħa fil-ġilda, raxx, funzjoni anormali tal-kliwi, żieda fil-piż valuri mibdula tat-testijiet tal-laboratorju.

Effetti sekondarji mhux komuni: nuqqas ta' ċelloli ħomor tad-dem minħabba dipressjoni tal-mudullun, tbenġil, rittmu mibdul tat-taħbit tal-qalb, fsada mir-rektum, irritazzjoni fl-istonku, ulċera fl-istonku, infjammazzjoni tal-frixa.

Jekk isehh rimettar persistenti, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen AMMONAPS

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u fuq it-tikketta tal-flixxkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih AMMONAPS

- Is-sustanza attiva hi sodium phenylbutyrate.
Kull pillola AMMONAPS fiha 500 mg ta' sodium phenylbutyrate.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, magnesium stearate u colloidal anhydrous silica.

Kif jidher AMMONAPS u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli AMMONAPS huma bojod jagħtu fil-griz, ovali u bl-ittri "UCY 500" imnaqqa fuqhom.

Il-pilloli huma ppakkjati fi fliexken tal-plastik b'għatjien li huma reżistenti għat-tfal. Kull flixxkun fih 250 jew 500 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokkolma
L-Iżvezja

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ammonaps 940 mg/g granuli Sodium phenylbutyrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum AMMONAPS u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu AMMONAPS
3. Kif għandek tiehu AMMONAPS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen AMMONAPS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum AMMONAPS u għalxiex jintuza

AMMONAPS jingħata bir-ricetta lil pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu ta' l-urea. Il-pazjenti b'dawn il-problemi rari għandhom nuqqas ta' ċerti enzimi tal-fwied u għalhekk mhumix kapaċi jneħħu nitrogen żejjed. In-nitrogen huwa blokk li tinbena mill-proteini u minħabba dan ikun hemm akkumulazzjoni ta' nitrogen fil-ġisem wara li jittieħdu l-proteini. L-ammont żejjed ta' nitrogen jinsab fil-forma ta' ammonia, li hi tossika b'mod speċjali fuq il-moħħ u twassal, f'każi serji, li l-pazjent ma jibqax daqstant konxju u għal koma.

AMMONAPS jgħin lill-ġisem biex ineħħi nitrogen eċċessiv u b'hekk inaqqas l-ammont ta' ammonia fil-ġisem tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu AMMONAPS

Tihux AMMONAPS jekk inti:

- jekk inti tqila.
- jekk inti tredda'.
- jekk inti allergiku/a għal sodium phenylbutyrate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu **AMMONAPS**

- jekk inti tbatu minn kollass tal-qalb, minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew mard ieħor fejn iż-żamma tal-melħ tas-sodium li hemm f'din il-medicina tista' taggrava l-kundizzjoni tiegħek.
- jekk għandek problemi fit-funzjoni tal-kliwi jew tal-fwied, minħabba li AMMONAPS jiġi mneħħi mill-ġisem mill-kliwi u mill-fwied.

AMMONAPS għandu jittieħed flimkien ma' dieta b'ammont limitat ta' proteini, li hi maħduma apposta għalik mit-tabib jew minn espert tad-dieta. Int għandek issegwi din id-dieta sew.

AMMONAPS ma jevitax kompletament l-okkorrenza ta' eċċess akut ta' ammonia fid-demm u mhuwiex adattat biex jikkura din il-kundizzjoni, li hi emergenza medika.

Jekk ikollok bżonn ta' testijiet tal-laboratorju, hu importanti li tfakkar it-tabib tiegħek li int qed tiehu AMMONAPS, għax is-sodium phenylbutyrate jista' jinfluwenza ċerti riżultati tat-testijiet tal-laboratorju.

Mediċini oħra u AMMONAPS

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

B'mod speċjali hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini oħra li fihom:

- valproic acid (mediċina anti-epilettika),
- haloperidol (użat f'ċerti disturbi psikotiċi),
- kortikosteroidi (mediċini simili għal cortisone li jintużaw sabiex jipprovdu serħan għal partijiet tal-ġisem infjammati),
- probenecid (għal kura ta' iperurikemja assoċjata ma' gotta)

Dawn il-mediċini jistgħu jibdlu l-effett ta' AMMONAPS u inti ser ikollok bżonn ta' testijiet tad-demmm iktar frekwenti. Jekk m'intix ċert/a jekk il-mediċini tiegħek fihomx dawn is-sustanzi, għandek tiċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek.

Tqala u treddigh

Tużax AMMONAPS jekk inti tqila, għaliex din il-mediċina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek. Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni, matul il-kura b'AMMONAPS.

Tużax AMMONAPS jekk tkun qed tredda', għaliex din il-mediċina tista' tghaddi fil-ħalib tas-sider u tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

AMMONAPS fih sodium

Kuċċarina żgħira bajda ta' granuli ta' AMMONAPS fiha 149 mg ta' sodium.

Kuċċarina ta' daqs medju safra ta' granuli ta' AMMONAPS fiha 408 mg ta' sodium.

Kuċċarina kbira blu ta' granuli ta' AMMONAPS fiha 1200 mg ta' sodium.

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk teħtieġ 2 kuċċarini bojod żgħar jew aktar jew kuċċarina 1 safra ta' daqs medju jew mgħarfa kbira blu kuljum għal żmien itwal, speċjalment jekk ngħatajt parir biex issegwi dieta bi ftit melħ (sodju).

3. Kif għandek tiehu AMMONAPS

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożagġ

Id-doża ta' kuljum ta' AMMONAPS tinħadem fuq it-tolleranza tiegħek għall-proteini, id-dieta u l-piż tal-ġisem jew is-superfċje tal-ġisem. Int ser ikollok bżonn ta' eżamijiet regolari tad-demmm biex tkun determinata d-doża korretta ta' kuljum. It-tabib tiegħek sejjer jgħidlek kemm għandek tiehu granuli.

Mnejn jingħata

Int għandek tiehu AMMONAPS minn ħalqek u tqassam id-doża b'mod permezz ta' *gastrostomy* (tubu fl-istonku li jgħaddi mill-addome) jew mit-tubu nażogastriku (tubu li jgħaddi mill-imnieher għal ġewwa l-istonku).

AMMONAPS għandu jittieħed ma' dieta speċjali li jkun fiha ammont ta' proteina mnaqqas.

Għandek tieġu AMMONAPS ma' kull ikla. Fi tfal żgħir dan jista' jkun 4 sa 6 darbiet kuljum.

Biex tkejjel id-doża:

- Ċaqlaq il-flixxun bil-mod qabel tifthi
- Użu l-kuċċarina t-tajba biex tferra' l-ammont li gēj ta' Ammonaps: 1.2 g = kuċċarina żgħira bajda, 3.3 g = kuċċarina ta' daqs medju safra, u 9.7 g = kuċċarina kbira blu
- Hu kuċċarina imburgata ta' granuli minn ġol-flixxun
- Għaddi wiċċ lixx, eż. in-naħa ta' wara ta' xafra ta' sikkina, fuq il-wiċċ tal-kuċċarina biex tneħhi l-granuli żejda.
- Il-granuli li jibqa' fil-kuċċarina huma kuċċarina waħda mimlija.
- Hu n-numru korrett ta' kuċċarini mimlijin bil-granuli mill-flixxun

Meta teħodhom f'halqek

Hallat id-doża mkejjla ma' ikel solidu (bħal patata mgħaffġa jew *sauce* tat-tuffieħ) jew ikel likwidu (bħall-ilma, meraq tat-tuffieħ, meraq tal-laring jew ikel tat-trabi li ma jkunx fih proteini) u ħudu eżatt kif tħawwad.

Pazjenti b'gastrostomy jew tubu nazogastriku

Hallat il-granuli ma' l-ilma sakemm ma jibqax granuli xotti iktar (li tħawwad is-soluzzjoni jgħin biex il-granuli jinħallu). Meta l-granuli jinħallu fl-ilma, tikseb likwidu abjad qisu ħalib. Hu s-soluzzjoni immedjament wara li tħallatha.

Ser ikollok bżonn tieġu l-kura u ssegwi dieta matul ħajtek kollha, hlief jekk ikollok trapjant tal-fwied li jkun irnexxa.

Jekk tieġu AMMONAPS aktar milli suppost

Pazjenti li ħadu doži qawwija ħafna ta' AMMONAPS kellhom:

- nġhas, għeja, sturdament, u b'mod inqas frekwenti, konfużjoni,
- uġiġħ ta' ras,
- tibdil fit-togħma (disturbi fit-togħma),
- tnaqqis fis-sens tas-smiġħ,
- diżorjentament,
- indeboliment tal-memorja
- aggravament ta' kundizzjonijiet newroloġiċi eżistenti.

Jekk inti jkollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza ta' l-isptar immedjament għal kura ta' support.

Jekk tinsa tieġu AMMONAPS

Għandek tieġu doża kemm jista' jkun malajr ma' l-ikla li jmiss tiegħek. Aċċerta ruħek li jkun hemm mill-inqas 3 sigħat bejn żewġ doži. M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieġu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji possibbli hija mogħtija hawn taht.

Komuni ħafna:	Taffettwa aktar minn utent 1 minn kull 10
Komuni:	Taffettwa aktar minn utent 1 minn kull 100
Mhux komuni:	Taffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
Rari:	Taffettwa minn 1 sa 10 utenti minn kull 10,000

Rari hafna: Taffettwa inqas minn utent 1 minn kull 10,000
Mhux maghruf: Il-frekwenza ma tistax tigi stmata mit-tagħrif disponibbli

Effetti sekondarji komuni hafna: mestrwazzjoni irregolari u l-waqfien tal-mestrwazzjoni. Jekk inti sesswalment attiva u l-mestrwazzjoni tiegħek tieqaf għal kollox, tassumix li dan huwa ikkawżat minn AMMONAPS. Jekk isehh dan, jekk jogħġbok iddiskuti din il-ħaġa mat-tabib tiegħek, għaliex in-nuqqas tal-mestrwazzjoni tiegħek jista' jkun ikkawżat minn tqala (ara s-sezzjoni Tqala u treddiġh hawn fuq).

Effetti sekondarji komuni: tibdil fin-numru ta' ċelloli ħomor tad-demm (ċelloli ħomor, ċelloli bojod u plejtlets), aptit imnaqqas, dipressjoni, irritabilità, uġiġħ ta' ras, ħass ħazin, żamma ta' fluwidu (nefħa), disturbi fit-togħma, uġiġħ ta' żaqq, rimettar, dardir, stitikezza, riħa fil-ġilda, raxx, funzjoni anormali tal-kliewi, żieda fil-piżvaluri mibdula tat-testijiet tal-laboratorju.

Effetti sekundarji mhux komuni: nuqqas ta' ċelloli ħomor tad-demm minħabba dipressjoni tal-mudullun, tbengil, ritmu mibdul tat-taħbit tal-qalb, fsada mir-rektum, irritazzjoni fl-istonku, ulċera fl-istonku, infjammazzjoni tal-frixa.

Jekk isehh rimettar persistenti, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen AMMONAPS

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u fuq it-tikketta tal-flixxun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xah

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih AMMONAPS

- Is-sustanza attiva hi sodium phenylbutyrate.
Gramma wahda ta' granuli ta' AMMONAPS fiha 940 mg ta' sodium phenylbutyrate.
- Is-sustanzi l-oħra huma calcium stearate u colloidal anhydrous silica.

Kif jidher AMMONAPS u l-kontenut tal-pakkett

Il-granuli AMMONAPS huma ta' kulur abjad jagħti fiġ-
griz.

Il-granuli huma ppakkjati fi fliexken tal-plastik b' għatjien li huma reżistenti għat-tfal. Kull flixxkun fi h 266 g jew 532 g ta' granuli. Tliet kuċċarini (kuċċarina żgħira bajda, kuċċarina ta' daqs medju safra u kuċċarina kbira blu) huma inklużi biex tkun tista' tkejjel id-doża tiegħek ta' kuljum.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokkolma

L-Iżvezja

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.