

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AMMONAPS 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg natriumfenylbutyrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 2,7 mmol (62 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tablettene er offwhite, ovale og merket med "UCY 500".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

AMMONAPS er indisert som adjuvant terapi ved kronisk behandling av forstyrrelser i ureasyklus, blant annet mangel på karbamylfosfatsyntetase, ornitintransekarbamylase eller argininosuksinatsyntetase.

Legemidlet er indisert hos alle pasienter der sykdommen *debuterer neonatalt* (komplett enzymmangel som sees i løpet av de første 28 levedøgn). Det er også indisert hos pasienter der sykdommen debuterer sent (delvis enzymmangel som sees etter første levemåned), og som tidligere har hatt hyperammonemisk encefalopati.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med AMMONAPS bør overvåkes av en lege med erfaring fra behandling av forstyrrelser i ureasyklus.

Bruk av AMMONAPS-tabletter er indisert til voksne og barn som kan svelge tabletter.

AMMONAPS finnes også som granulat for spedbarn, for barn som ikke kan svelge tabletter, og for pasienter med dysfagi.

Daglig dose bør justeres individuelt i henhold til pasientens proteintoleranse og hvor høyt daglig proteininntak som trengs for å fremme vekst og utvikling.

Vanlig daglig dose av natriumfenylbutyrat i henhold til klinisk erfaring er:

- 450-600 mg/kg/døgn hos barn som veier mindre enn 20 kg
- 9,9-13,0 g/m²/døgn hos barn som veier mer enn 20 kg, ungdom og voksne

Sikkerhet og effekt av høyere doser enn 20 g/døgn (40 tabletter) er ikke fastslått.

Behandlingskontroll: Plasmakonsentrasjonen av ammoniakk, arginin, essensielle aminosyrer (særlig aminosyrer med forgrenede kjeder), karnitin og serumproteiner bør holdes innen normalområdet.

Plasmaglutamin bør holdes på et nivå under 1 000 µmol/l.

Ernæringsbehandling: AMMONAPS må kombineres med en proteinreduisert diett og i noen tilfeller med tilskudd av essensielle aminosyrer og karnitin.

Citrullin- eller arginintilskudd er nødvendig hos pasienter som har fått diagnostisert *neonatal* form av karbamylfosfatsyntetase- eller ornitintranskarbamylasemangel, i en dose på 0,17 g/kg/døgn eller 3,8 g/m²/døgn. Arginintilskudd er nødvendig hos pasienter som har fått diagnostisert mangel på argininosuksinatsyntetase, i en dose på 0,4-0,7 g/kg/døgn eller 8,8-15,4 g/m²/døgn.

Hvis kaloritilskudd er indisert, anbefales et proteinfritt produkt.

Den totale daglige dosen bør deles i like store mengder og gis til hvert måltid (f.eks. tre ganger daglig). AMMONAPS-tabletter bør tas sammen med store mengder vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet.
- Amming.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

AMMONAPS-tabletter bør ikke brukes hos pasienter med dysfagi grunnet mulig risiko for øsofageal ulcerasjon dersom tablettene ikke kommer raskt ned i magesekken.

Dette legemidlet inneholder 62 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Maksimalt anbefalt daglig dose av dette legemidlet inneholder 2,5 g natrium. Dette tilsvarer 124 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

AMMONAPS er ansett som «natriumrik». Dette bør spesielt tas i betraktning for de som er på en saltfattig diett.

AMMONAPS bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt eller alvorlig nyreinsuffisiens og ved kliniske tilstander der det foreligger natriumretensjon med ødemdannelse.

Da metabolismen og utskillelsen av natriumfenylbutyrat involverer lever og nyrer, bør AMMONAPS brukes med forsiktighet hos pasienter med lever- eller nyreinsuffisiens.

Serumkalium bør overvåkes under behandlingen da renal utskillelse av fenylacetylglutamin kan forårsake kaliumtap via urinen.

Selv under behandling kan akutt hyperammonemisk encefalopati oppstå hos et visst antall pasienter.

AMMONAPS anbefales ikke ved behandling av akutt hyperammonemi, som er en akutt medisinsk tilstand.

Hos barn som ikke kan svelge tablettene, anbefales det å bruke AMMONAPS granulater i stedet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av probenecid kan påvirke renal utskillelse av det konjugerte produktet av natriumfenylbutyrat.

Det er publisert rapporter om hyperammonemi induisert av haloperidol og valproat. Kortikosteroider kan forårsake nedbryting av vevsproteiner og kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av ammoniakk. Hyppigere overvåking av plasmakonsentrasjonen av ammoniakk anbefales dersom disse legemidlene må brukes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten av dette legemidlet ved bruk under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Evaluering av eksperimentelle dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, dvs. effekter på embryo- og fosterutvikling. Prenatal eksponering av rotteavkom for fenylacetat (den aktive metabolitten av fenylbutyrat) gav lesjoner i kortikale pyramidale celler; dendrittutløperne var lengre og tynnere enn normalt og redusert i antall. Betydningen av disse dataene for gravide kvinner er ikke kjent, og AMMONAPS er derfor kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Effektiv prevensjon må benyttes av fertile kvinner.

Amming

Når høye doser fenylacetat (190-474 mg/kg) ble gitt subkutant til rotteavkom, ble det observert redusert proliferasjon og økt tap av neuroner, samt reduksjon av myelin i CNS. Modning av cerebrale synapser var forsinket og antallet fungerende nerveterminaler i cerebrum redusert, noe som førte til hemmet vekst av hjernen. Det er ikke fastslått om fenylacetat utskilles i morsmelk, og bruk av AMMONAPS er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med AMMONAPS opplevde 56 % av pasientene minst én bivirkning, og 78 % av disse ble ansett for å ikke være relatert til AMMONAPS.

Bivirkningene omfattet hovedsakelig lidelser i kjønnsorganer og gastrointestinale sykdommer. Bivirkningene er oppført nedenfor i henhold til systemorganklasse og frekvens. Frekvens defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ukjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytemi

Mindre vanlige: Aplastisk anemi, ekkymose

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Metabolsk acidose, alkalose, nedsatt appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, irritabilitet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Synkope, hodepine

Hjertesykdommer

Vanlige: Ødem

Mindre vanlige: Arytmi

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominale smerter, oppkast, kvalme, obstipasjon, dysgeusi

Mindre vanlige: Pankreatitt, magesår, rektal blødning, gastritt

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett, unormal kroppslukt

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Renal tubulær acidose

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Amenoré, uregelmessig menstruasjon

Undersøkelser

Vanlige: Nedsatt mengde kalium, albumin, totalt protein og fosfat i blod. Økte alkaliske fosfater, transaminaser, bilirubin, urinsyre, klorid, fosfat og natrium i blod. Økt vekt.

Et sannsynlig tilfelle av toksisk reaksjon på AMMONAPS (450 mg/kg/døgn) ble rapportert hos en 18 år gammel anorektisk kvinnelig pasient som utviklet metabolsk encefalopati assosiert med laktacidose, alvorlig hypokalemi, pancytopeni, perifer neuropati og pankreatitt. Hun kom seg igjen etter en dosereduksjon med unntak av tilbakevendende episoder av pankreatitt som til slutt førte til at behandlingen ble seponert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Ett tilfelle av overdosering oppstod hos et fem måneder gammelt spedbarn med en utilsiktet enkeltdose på 10 g (1370 mg/kg). Pasienten utviklet diaré, irritabilitet og metabolsk acidose med hypokalemi. Pasienten ble bra igjen innen 48 timer etter symptomatisk behandling.

Disse symptomene er i overensstemmelse med akkumulering av fenylacetat, som viste dosebegrensende neurotoksisitet ved intravenøs administrering av doser på opptil 400 mg/kg/døgn. Symptomene på neurotoksisitet var hovedsakelig somnolens, slapphet og svimmelhet. Mindre vanlige symptomer var forvirring, hodepine, dysgeusi, hypakusi, desorientering, svekket hukommelse og forverring av eksisterende neuropati.

Ved overdosering skal behandlingen seponeres og støttende behandling startes. Hemodialyse eller peritoneal dialyse kan være gunstig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: forskjellige fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X03

Natriumfenylbutyrat er et pro-drug og metaboliseres raskt til fenylacetat. Fenylacetat er en metabolsk aktiv forbindelse som konjugeres med glutamin via acetylering og danner fenylacetylglutamin som deretter skilles ut via nyrene. På molar basis kan fenylacetylglutamin sammenlignes med urea (begge inneholder 2 mol nitrogen) og fungerer derfor som en alternativ vei for utskillelse av overskuddsnitrogen. Basert på studier av utskillelse av fenylacetylglutamin hos pasienter med forstyrrelser i ureasyklus er det mulig å anslå at for hvert gram natriumfenylbutyrat som administreres, produseres det mellom 0,12 og 0,15 gram fenylacetylglutamin-nitrogen. Natriumfenylbutyrat reduserer følgelig forhøyede plasmakonsentrasjoner av ammoniakk og glutamin hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser. Det er viktig at diagnosen stilles tidlig, og at behandling startes umiddelbart for å forbedre overlevelsen og det kliniske utfallet.

Ureasyklusforstyrrelser som debuterer neonatalt, var tidligere nesten alltid dødelig i løpet av første leveår, selv om pasientene ble behandlet med peritoneal dialyse og essensielle aminosyrer eller nitrogenfrie aminosyreanaloger. Med hemodialyse, bruk av alternative utskillelsesveier for overskuddsnitrogen (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumfenylacetat), proteinredusert diett og i noen tilfeller tilskudd av essensielle aminosyrer har overlevelsen hos nyfødte som ble

diagnostisert etter fødselen (men i løpet av første levemåned), økt til nesten 80 %; de fleste dødsfallene forekom under en episode av akutt hyperammonemisk encefalopati. Pasienter med neonatal debut av sykdommen hadde høy insidens av mental retardasjon.

Hos pasienter som ble diagnostisert i fostertiden, og som ble behandlet før det inntraff noen episode av hyperammonemisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv blant disse pasientene viste mange etter hvert kognitiv svikt eller andre neurologiske forstyrrelser.

Hos pasienter med sen debut av sykdommen, inkludert kvinnelige pasienter heterozygote for ornitintranskarnbamylasemangel, som har kommet seg etter hyperammonemisk encefalopati og deretter fått kronisk behandling med proteinreduert diett og natriumfenylbutyrat, var overlevelsen 98 %. De fleste pasientene som ble testet, hadde en IQ i området gjennomsnittlig til under gjennomsnittet / på grensen til mentalt tilbakestående. Deres kognitive evne var relativt stabil under behandling med fenylbutyrat.

Reversering av pre-eksisterende neurologisk svekkelse er ikke sannsynlig med behandling, og neurologiske forverringer kan fortsette hos noen pasienter.

AMMONAPS kan være nødvendig som livslang behandling med mindre man velger å gjennomføre ortotopisk levertransplantasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er kjent at fenylbutyrat oksideres til fenylacetat som konjugeres enzymatisk med glutamin og danner fenylacetylglutamin i lever og nyrer. Fenylacetat hydrolyseres også av esteraser i lever og blod.

Plasma- og urinkonsentrasjoner av fenylbutyrat og dets metabolitter er målt hos fastende friske voksne som fikk en enkeltdose på 5 g natriumfenylbutyrat, og hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser, hemoglobinopatier og cirrhose som fikk enkle og gjentatte orale doser på opptil 20 g/døgn (ukontrollerte studier). Fordelingen av fenylbutyrat og dets metabolitter er også studert hos kreftpasienter etter intravenøs infusjon av natriumfenylbutyrat (opptil 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorpsjon

Fenylbutyrat absorberes raskt under faste. Etter en enkelt oral dose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av tabletter, påvises målbare plasmakonsentrasjoner av fenylbutyrat 15 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon er 1,35 time, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er 218 µg/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til 0,8 timer. Effekten av mat på absorpsjonen er ikke kjent.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for fenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformasjon

Etter en enkel dose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av tabletter, påvises målbare plasmakonsentrasjoner av fenylacetat og fenylacetylglutamin henholdsvis 30 og 60 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon nås, er henholdsvis 3,74 og 3,43 timer, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er henholdsvis 48,5 og 68,5 µg/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til henholdsvis 1,2 og 2,4 timer.

Studier med høye intravenøse doser med fenylacetat viste ikke-lineær farmakokinetikk karakterisert ved mettbart metabolisme til fenylacetylglutamin. Gjentatte doser med fenylacetat gav holdepunkter for induksjon av clearance.

Hos de fleste pasientene med forstyrrelser i ureasyklus eller hemoglobinopatier som fikk ulike doser av fenylbutyrat (300-650 mg/kg/døgn opp til 20 g/døgn), kunne det ikke påvises noen plasmakonsentrasjon av fenylacetat etter faste over natten. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan omdannelsen av fenylacetat til fenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre (av seks) pasienter med cirrhose som fikk gjentatt oral dosering av natriumfenylbutyrat (20 g/døgn i tre doser)

viste den tredje dagen vedvarende plasmakonsentrasjoner av fenylacetat som var fem ganger høyere enn de som ble oppnådd etter første dose.

Hos friske frivillige ble det funnet kjønnsforskjeller i de farmakokinetiske parameterne for fenylbutyrat og fenylacetat (AUC og $C_{\max}$ var omtrent 30-50 % større hos kvinner), men ikke for fenylacetylglutamin. Dette kan skyldes at natriumfenylbutyrat er lipofilt, noe som fører til forskjeller i distribusjonsvolum mellom menn og kvinner.

Eliminasjon

Omtrent 80-100 % av legemidlet skilles ut gjennom nyrene innen 24 timer i form av det konjugerte produktet fenylacetylglutamin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Natriumfenylbutyrat gav negativt resultat i to mutagenisitetstester, dvs. Ames test og mikronukleus-test. Resultatene tilsier at natriumfenylbutyrat ikke induserer mutagene effekter med eller uten metabolsk aktivering i Ames test.

Resultatene fra mikronukleustesten tyder på at natriumfenylbutyrat ikke ble ansett for å ha produsert noen klastogene effekter hos rotter behandlet ved toksiske og ikke-toksiske dosenivåer (undersøkt 24 og 48 timer etter en enkel oral dose på 878 til 2800 mg/kg). Karsinogenisitets- og fertilitetsstudier er ikke gjennomført med natriumfenylbutyrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flasker med barnesikret lokk som inneholder 250 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB

SE-113 63 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/120/001/NO (250 tabletter)
EU/1/99/120/002/NO (500 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08/12/1999
Dato for siste fornyelse: 08/12/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> .

1. LEGEMIDLETS NAVN

AMMONAPS 940 mg/g granulat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram med granulat inneholder 940 mg med natriumfenylbutyrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

En liten skje med granulater inneholder 6,5 mmol (149 mg) natrium.

En medium skje med granulater inneholder 17,7 mmol (408 mg) natrium.

En stor skje med granulater inneholder 52,2 mmol (1200 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat.

Granulatet er offwhite.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

AMMONAPS er indisert som adjuvant terapi ved kronisk behandling av forstyrrelser i ureasyklus, blant annet mangel på karbamylfosfatsyntetase, ornitintranskarbamylase eller argininosuksinatsyntetase.

Legemidlet er indisert hos alle pasienter der sykdommen *debuterer neonatalt* (komplett enzymmangel som sees i løpet av de første 28 levedøgn). Det er også indisert hos pasienter der sykdommen *debuterer sent* (delvis enzymmangel som sees etter første levemåned), og som tidligere har hatt hyperammonemisk encefalopati.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med AMMONAPS bør overvåkes av en lege med erfaring fra behandling av forstyrrelser i ureasyklus.

AMMONAPS-granulat bør administreres oralt (til spedbarn og barn som ikke kan svelge tabletter og til pasienter med dysfagi) eller via en gastrostomisonde eller nasogastrisk sonde.

Daglig dose bør justeres individuelt i henhold til pasientens proteintoleranse og hvor høyt daglig proteininntak som trengs for å fremme vekst og utvikling.

Vanlig daglig dose av natriumfenylbutyrat i henhold til klinisk erfaring er:

- 450-600 mg/kg/døgn hos nyfødte, spedbarn og barn som veier mindre enn 20 kg
- 9,9-13,0 g/m²/døgn hos barn som veier mer enn 20 kg, ungdom og voksne.

Sikkerhet og effekt av høyere doser enn 20 g/døgn er ikke fastslått.

Behandlingskontroll: Plasmakonsentrasjonen av ammoniakk, arginin, essensielle aminosyrer (særlig aminosyrer med forgrenede kjeder), karnitin og serumproteiner bør holdes innen normalområdet. Plasmaglutamin bør holdes på et nivå under 1 000 µmol/l.

Ernæringsbehandling: AMMONAPS må kombineres med en proteinreduert diett og i noen tilfeller med tilskudd av essensielle aminosyrer og karnitin.

Citrullin- eller arginintilskudd er nødvendig hos pasienter som har fått diagnostisert *neonatal* form av karbamylfosfatsyntetase- eller ornitintranskarbamylasemangel, i en dose på 0,17 g/kg/døgn eller 3,8 g/m²/døgn. Arginintilskudd er nødvendig hos pasienter som har fått diagnostisert mangel på argininosuksinatsyntetase, i en dose på 0,4-0,7 g/kg/døgn eller 8,8-15,4 g/m²/døgn.

Hvis kaloritilskudd er indisert, anbefales et proteinfritt produkt.

Den totale daglige dosen bør deles i like store mengder og gis til hvert måltid eller hver næringstilførsel (f.eks. 4-6 ganger daglig til små barn). Granulatet skal blandes med fast føde (som potetmos eller eplemos) eller flytende føde (som vann, appelsin- eller eplejuice eller proteinfri morsmelkerstatning) når det tas oralt.

Det følger med tre doseringsskjeer som gir 1,2 g, 3,3 g eller 9,7 g natriumfenylbutyrat. Rist flasken lett før bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet.
- Amming.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dette legemidlet inneholder 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram natriumfenylbutyrat. Dette tilsvarer 6 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Maksimalt anbefalt daglig dose av dette produktet inneholder 2,5 g natrium. Dette tilsvarer 124 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

AMMONAPS er ansett som «natriumrik». Dette bør spesielt tas i betraktning for de som er på en saltfattig diett.

AMMONAPS bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt eller alvorlig nyreinsuffisiens og ved kliniske tilstander der det foreligger natriumretensjon med ødemdannelse.

Da metabolismen og utskillelsen av natriumfenylbutyrat involverer lever og nyrer, bør AMMONAPS brukes med forsiktighet hos pasienter med lever- eller nyreinsuffisiens.

Serumkalium bør overvåkes under behandlingen da renal utskillelse av fenylacetylglutamin kan forårsake kaliumtap via urinen.

Selv under behandling kan akutt hyperammonemisk encefalopati oppstå hos et visst antall pasienter.

AMMONAPS anbefales ikke ved behandling av akutt hyperammonemi, som er en akuttmedisinsk tilstand.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av probenecid kan påvirke renal utskillelse av det konjugerte produktet av natriumfenylbutyrat.

Det er publisert rapporter om hyperammonemi induisert av haloperidol og valproat. Kortikosteroider kan forårsake nedbryting av vevsproteiner og kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av ammoniakk. Hyppigere overvåking av plasmakonsentrasjonen av ammoniakk anbefales dersom disse legemidlene må brukes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten av dette legemidlet ved bruk under graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Evaluering av eksperimentelle dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, dvs. effekter på embryo- og fosterutvikling. Prenatal eksponering av rotteavkom for fenylacetat (den aktive metabolitten av fenylbutyrat) gav lesjoner i kortikale pyramidale celler; dendrittutløperne var lengre og tynnere enn normalt og redusert i antall. Betydningen av disse dataene for gravide kvinner er ikke kjent, og AMMONAPS er derfor kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Effektiv prevensjon må benyttes av fertile kvinner.

Amming

Når høye doser fenylacetat (190-474 mg/kg) ble gitt subkutan til rotteavkom, ble det observert redusert proliferasjon og økt tap av neuroner, samt reduksjon av myelin i CNS. Modning av cerebrale synapser var forsinket og antallet fungerende nerveterminaler i cerebrum redusert, noe som førte til hemmet vekst av hjernen. Det er ikke fastslått om fenylacetat utskilles i morsmelk, og bruk av AMMONAPS er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med AMMONAPS opplevde 56 % av pasientene minst én bivirkning, og 78 % av disse bivirkningene ble ansett for å ikke være relatert til AMMONAPS.

Bivirkningene omfattet hovedsakelig lidelser i kjønnsorganer og gastrointestinale sykdommer. Bivirkningene er oppført nedenfor i henhold til systemorganklasse og frekvens. Frekvens defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ukjent (kan ikke beregnes fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytemi

Mindre vanlige: Aplastisk anemi, ekkymose

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Metabolsk acidose, alkalose, nedsatt appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, irritabilitet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Synkope, hodepine

Hjertesykdommer

Vanlige: Ødem

Mindre vanlige: Arytmi

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Magesmerter, oppkast, kvalme, obstipasjon, dysgeusi

Mindre vanlige: Pankreatitt, magesår, rektal blødning, gastritt

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: utslett, unormal kroppslukt

Sykdommer i nyre og urinveier
Vanlige: Renal tubulær acidose

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Svært vanlige: Amenoré, uregelmessig menstruasjon

Undersøkelser

Vanlige: Nedsatt mengde kalium, albumin, totalt protein og fosfat i blod. Økte alkaliske fosfataser, transaminaser, bilirubin, urinsyre, klorid, fosfat og natrium i blod. Økt vekt.

Et sannsynlig tilfelle av toksisk reaksjon på AMMONAPS (450 mg/kg/døgn) ble rapportert hos en 18 år gammel anorektisk kvinnelig pasient som utviklet metabolsk encefalopati assosiert med laktacidose, alvorlig hypokalemi, pancytopeni, perifer neuropati og pankreatitt. Hun kom seg igjen etter en dosereduksjon med unntak av tilbakevendende episoder av pankreatitt som til slutt førte til at behandlingen ble seponert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Ett tilfelle av overdosering oppstod hos et fem måneder gammelt spedbarn med en utilsiktet enkeltdose på 10 g (1370 mg/kg). Pasienten utviklet diaré, irritabilitet og metabolsk acidose med hypokalemi. Pasienten ble bra igjen innen 48 timer etter symptomatisk behandling.

Disse symptomene er i overensstemmelse med akkumulering av fenylacetat, som viste dosebegrensende neurotoksisitet ved intravenøs administrering av doser på opptil 400 mg/kg/døgn. Symptomene på neurotoksisitet var hovedsakelig somnolens, slapphet og svimmelhet. Mindre vanlige symptomer var konfusjon, hodepine, dysgeusi, hypakusi, desorientering, svekket hukommelse og forverring av eksisterende neuropati.

Ved overdosering skal behandlingen seponeres og støttende behandling startes. Hemodialyse eller peritoneal dialyse kan være gunstig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: forskjellige fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X03

Natriumfenylbutyrat er et pro-drug og metaboliseres raskt til fenylacetat. Fenylacetat er en metabolsk aktiv forbindelse som konjugeres med glutamin via acetylering og danner fenylacetylglutamin som deretter skilles ut via nyrene. På molar basis kan fenylacetylglutamin sammenlignes med urea (begge inneholder 2 mol nitrogen) og fungerer derfor som en alternativ vei for utskillelse av overskuddsnitrogen. Basert på studier av utskillelse av fenylacetylglutamin hos pasienter med forstyrrelser i ureasyklus er det mulig å anslå at for hvert gram natriumfenylbutyrat som administreres, produseres det mellom 0,12 og 0,15 gram fenylacetylglutamin-nitrogen. Natriumfenylbutyrat reduserer følgelig forhøyede plasmakonsentrasjoner av ammoniakk og glutamin hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser. Det er viktig at diagnosen stilles tidlig, og at behandling startes umiddelbart for å forbedre overlevelsen og det kliniske utfallet.

Ureasyklusforstyrrelser som debuterer neonatalt, var tidligere nesten alltid dødelig i løpet av første leveår, selv om pasientene ble behandlet med peritoneal dialyse og essensielle aminosyrer eller nitrogenfrie aminosyreanaloger. Med hemodialyse, bruk av alternative utskillelsesveier for

overskuddsnitrogen (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumfenylacetat), proteinredusert diett og i noen tilfeller tilskudd av essensielle aminosyrer har overlevelsen hos nyfødte som ble diagnostisert etter fødselen (men i løpet av første levemåned), økt til nesten 80 %; de fleste dødsfallene forekom under en episode av akutt hyperammonemisk encefalopati. Pasienter med neonatal debut av sykdommen hadde høy insidens av mental retardasjon.

Hos pasienter som ble diagnostisert i fostertiden, og som ble behandlet før det inntraff noen episode av hyperammonemisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv blant disse pasientene viste mange etter hvert kognitiv svikt eller andre neurologiske forstyrrelser.

Hos pasienter med sen debut av sykdommen, inkludert kvinnelige pasienter heterozygote for ornitintranskarbamylasemangel, som har kommet seg etter hyperammonemisk encefalopati og deretter fått kronisk behandling med proteinredusert diett og natriumfenylbutyrat, var overlevelsen 98 %. De fleste pasientene som ble testet, hadde en IQ i området gjennomsnittlig til under gjennomsnittet / på grensen til mentalt tilbakestående. Deres kognitive evne var relativt stabil under behandling med fenylbutyrat.

Reversering av pre-eksisterende neurologisk svekkelse er ikke sannsynlig med behandling, og neurologiske forverringer kan fortsette hos noen pasienter.

AMMONAPS kan være nødvendig som livslang behandling med mindre man velger å gjennomføre ortotopisk levertransplantasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er kjent at fenylbutyrat oksideres til fenylacetat som konjugeres enzymatisk med glutamin og danner fenylacetylglutamin i lever og nyrer. Fenylacetat hydrolyseres også av esteraser i lever og blod.

Plasma- og urinkonsentrasjoner av fenylbutyrat og dets metabolitter er målt hos fastende friske voksne som fikk en enkeltdose på 5 g natriumfenylbutyrat, og hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser, hemoglobinopati og cirrhose som fikk enkle og gjentatte orale doser på opptil 20 g/døgn (ukontrollerte studier). Fordelingen av fenylbutyrat og dets metabolitter er også studert hos kreftpasienter etter intravenøs infusjon av natriumfenylbutyrat (opptil 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorpsjon

Fenylbutyrat granulat absorberes raskt under faste. Etter en enkelt oral dose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av granulat, påvises målbare plasmakonsentrasjoner av fenylbutyrat 15 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon er 1 time, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er 195 µg/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til 0,8 timer. Effekten av mat på absorpsjonen er ikke kjent.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for fenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformasjon

Etter en enkel dose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av granulat, påvises målbare plasmakonsentrasjoner av fenylacetat og fenylacetylglutamin henholdsvis 30 og 60 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon nås, er henholdsvis 3,55 og 3,23 timer, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er henholdsvis 45,3 og 62,8 µg/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

Studier med høye intravenøse doser med fenylacetat viste ikke-lineær farmakokinetikk karakterisert ved metbar metabolisme til fenylacetylglutamin. Gjentatte doser med fenylacetat gav holdepunkter for induksjon av clearance.

Hos de fleste pasientene med forstyrrelser i ureasyklus eller hemoglobinopati som fikk ulike doser av fenylbutyrat (300-650 mg/kg/døgn opp til 20 g/døgn), kunne det ikke påvises noen plasmakonsentrasjon av fenylacetat etter faste over natten. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

kan omdannelsen av fenylacetat til fenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre (av seks) pasienter med cirrhose som fikk gjentatt oral dosering av natriumfenylbutyrat (20 g/døgn i tre doser) viste den tredje dagen vedvarende plasmakonsentrasjoner av fenylacetat som var fem ganger høyere enn de som ble oppnådd etter første dose.

Hos friske frivillige ble det funnet kjønnsforskjeller i de farmakokinetiske parameterne for fenylbutyrat og fenylacetat (AUC og C_{max} var omtrent 30-50 % større hos kvinner), men ikke for fenylacetylglutamin. Dette kan skyldes at natriumfenylbutyrat er lipofilt, noe som fører til forskjeller i distribusjonsvolum mellom menn og kvinner.

Eliminasjon

Omtrent 80-100 % av legemidlet skilles ut gjennom nyrene innen 24 timer i form av det konjugerte produktet fenylacetylglutamin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Natriumfenylbutyrat gav negativt resultat i to mutagenisitetstester, dvs. Ames test og mikronukleus-test. Resultatene tilsier at natriumfenylbutyrat ikke induserer mutagene effekter med eller uten metabolsk aktivering i Ames test.

Resultatene fra mikronukleustesten tyder på at natriumfenylbutyrat ikke ble ansett for å ha produsert noen klastogene effekter hos rotter behandlet ved toksiske og ikke-toksiske dosenivåer (undersøkt 24 og 48 timer etter en enkel oral dose på 878 til 2800 mg/kg). Karsinogenisitets- og fertilitetsstudier er ikke gjennomført med natriumfenylbutyrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kalsiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flasker, med barnesikrede lokk, som inneholder 266 g eller 532 g granulat.
Tre måleskjeer med forskjellige mål er vedlagt.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det anbefales at en toppet doseringsskje tas fra beholderen, og at en gjenstand med rett kant, f.eks. et knivblad, dras over toppen av doseringsskjeen. Dette vil gi følgende doser: lite mål 1,2 g, middels mål 3,3 g og stort mål 9,7 g natriumfenylbutyrat.

Dersom en pasient trenger administrasjon via sonde, er det mulig å rekonstituere AMMONAPS i vann før bruk (løseligheten for natriumfenylbutyrat er opptil 5 g i 10 ml vann). Vær oppmerksom på at rekonstituert granulat vanligvis vil danne en melkehvit suspensjon.

Dersom AMMONAPS-granulat må tilsettes mat, væske eller vann, er det viktig at legemidlet inntas umiddelbart etter utblanding.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/120/003/NO (266 g granulat)
EU/1/99/120/004/NO (532 g granulat)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08/12/1999
Dato for siste fornyelse: 08/12/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG
FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ikke relevant.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

AMMONAPS 500 mg tabletter
natriumfenylbutyrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 500 mg natriumfenylbutyrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

250 tabletter
500 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/120/001/NO 250 tabletter
EU/1/99/120/002/NO 500 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ammonaps 500 mg
[kun ytteremballasjen]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR GRANULAT

1. LEGEMIDLETS NAVN

AMMONAPS 940 mg/g granulat
natriumfenylbutyrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 g granulat inneholder 940 mg natriumfenylbutyrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

266 g granulat
532 g granulat
Tre måleskjeer med forskjellige mål medfølger.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/120/003/NO 266 g granulat
EU/1/99/120/004/NO 532 g granulat

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

[Fritatt fra krav om blindeskrift]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

AMMONAPS 500 mg tabletter

Natriumfenylbutyrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige biverkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AMMONAPS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AMMONAPS
3. Hvordan du bruker AMMONAPS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AMMONAPS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva AMMONAPS er og hva det brukes mot

AMMONAPS forskrives til pasienter med forstyrrelser i ureasyklus. Pasienter med denne sjeldne sykdommen har en mangel på visse leverenzymmer og er derfor ikke i stand til å skille ut overskudd av nitrogen. Nitrogen er byggesteiner i proteiner, og derfor samles nitrogen opp i kroppen etter at man har spist proteiner. Overskuddsnitrogen, i form av ammoniakk, er spesielt giftig for hjernen og fører i alvorlige tilfeller til nedsatt bevissthetsnivå og koma.

AMMONAPS hjelper kroppen med å skille ut overskuddsnitrogen, reduserer mengden ammoniakk i kroppen din.

2. Hva du må vite før du bruker AMMONAPS

Bruk ikke AMMONAPS

- om du er gravid
- om du ammer
- om du er allergisk overfor fenylbutyrat eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker AMMONAPS

- dersom du har vanskeligheter med å svelge. AMMONAPS-tabletter kan sette seg fast i spiserøret og gi sår. Det anbefales å bruke AMMONAPS-granulat i stedet
- dersom du har hjertesvikt, har nedsatt nyrefunksjon eller andre sykdommer der opphopning av natriumsaltet i i denne medisinen kan forverre tilstanden
- dersom du har nedsatt nyre- eller leverfunksjon, da AMMONAPS skilles ut av kroppen gjennom nyrene og leveren
- når legemidlet gis til små barn, ettersom de kan ha problemer med å svelge tablettene og kan sette dem i halsen. Det anbefales å bruke AMMONAPS-granulat i stedet

AMMONAPS bør kombineres med en diett med redusert proteininnhold som legen eller ernæringsfysiologen tilpasser individuelt for deg. Du må følge denne dietten nøye.

AMMONAPS forhindrer ikke fullstendig at det oppstår en akutt opphopning av ammoniakk i blodet og er ikke egnet til behandling av en slik tilstand, som regnes som et akuttmedisinsk tilfelle.

Hvis du må ta laboratorieprøver, er det viktig å minne legen på at du tar AMMONAPS, da natriumfenylbutyrat kan påvirke resultatet av visse laboratorieprøver.

Andre legemidler og AMMONAPS

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er særlig viktig å si ifra til legen hvis du bruker legemidler som inneholder:

- valproat (en antiepileptisk medisin)
- haloperidol (brukt ved visse psykotiske sykdommer)
- kortikosteroider (kortison-lignende medisiner som brukes for å gi lettelse for betente områder av kroppen)
- probenecid (for behandling av hyperurikemi i tilknytning til podagra)

Disse legemidlene kan endre effekten av AMMONAPS, og du vil trenge hyppigere blodprøvekontroller. Hvis du er i tvil om legemidlene du bruker, inneholder disse stoffene, bør du spørre legen eller på apoteket.

Graviditet og amming

Bruk ikke AMMONAPS dersom du er gravid, fordi dette legemidlet kan skade det ufødte barnet. Hvis du er en kvinne som kan bli gravid må du bruke effektiv prevensjon under behandling med AMMONAPS.

Bruk ikke AMMONAPS dersom du ammer, fordi dette legemidlet kan gå over i morsmelken og skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

AMMONAPS inneholder natrium

Hver AMMONAPS-tablett inneholder 62 mg natrium.

Snakk med legen din eller apoteket hvis du trenger 6 eller flere tabletter daglig over en lengre periode, spesielt om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du bruker AMMONAPS

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den daglige dosen med AMMONAPS beregnes ut fra din proteintoleranse diett og kroppsvekt eller kroppsoverflate. Du trenger regelmessige blodprøver for å fastslå riktig daglig dose. Legen din vil informere deg om hvor mange tabletter du skal ta.

Administrasjonsmetode

Du skal ta AMMONAPS gjennom munnen, oppdelt i like store doser, til hvert måltid (f.eks. tre ganger per dag). AMMONAPS skal inntas sammen med store mengder vann.

AMMONAPS skal tas sammen med en spesiell diett redusert i proteiner.

AMMONAPS-tabletter bør ikke gis til barn som ikke kan svelge tabletter. Det anbefales at AMMONAPS-granulat brukes i stedet.

Du kommer til å trenge behandling og må stå på diett livet ut, med mindre du gjennomgår en vellykket levertransplantasjon.

Dersom du tar for mye av AMMONAPS

Pasienter som har tatt svært høye doser av AMMONAPS, har opplevd:

- tretthet, slapphet, svimmelhet og i sjeldne tilfeller forvirring
- hodepine
- smaksforstyrrelser
- nedsatt hørsel
- desorientering
- svekket hukommelse
- forverring av eksisterende nevrologiske tilstander.

Hvis du opplever noen av disse symptomene, bør du kontakte legen eller nærmeste legevakt umiddelbart, slik at du kan få støttende behandling.

Dersom du har glemt å ta AMMONAPS

Du bør ta en dose så snart som mulig sammen med neste måltid.

Pass på at det er minst 3 timer mellom to doser.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Frekvensen for mulige bivirkninger er listet nedenfor:

Svært vanlige:	påvirker mer enn 1 bruker av 10
Vanlige:	påvirker 1 til 10 brukere av 100
Mindre vanlige:	påvirker 1 til 10 brukere av 1000
Sjeldne:	påvirker 1 til 10 brukere av 10000
Svært sjeldne:	påvirker mindre enn 1 bruker av 1000
Ukjent:	frekvens kan ikke beregnes fra de tilgjengelige data

Svært vanlige bivirkninger: uregelmessig menstruasjon og bortfall av menstruasjon. Dersom du er seksuelt aktiv og menstruasjonen opphører helt, må du ikke anta at dette skyldes AMMONAPS. Hvis dette skjer, må du diskutere det med legen, fordi fraværet av menstruasjon kan skyldes graviditet (se punktet om graviditet og amming over).

Vanlige bivirkninger: endringer i antallet blodlegemer (røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater), nedsatt appetitt, depresjon, irritabilitet, hodepine, besvimelse, opphopning av væske (hevelse), smaksforstyrrelser, magesmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, ubehagelig kroppslukt, utslett, unormal nyrefunksjon, vektøkning og endrede laborietestverdier.

Mindre vanlige bivirkninger: nedsatt antall røde blodlegemer på grunn av benmargsdepresjon, blåmerker, endret hjerterytme, blødninger fra endetarmen, mageirritasjon, magesår, betennelse i bukspyttkjertelen.

Dersom vedvarende oppkast oppstår, bør du kontakte legen omgående.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer AMMONAPS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke AMMONAPS etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AMMONAPS

- Virkestoff er natriumfenylbutyrat.
Hver tablett med AMMONAPS inneholder 500 mg natriumfenylbutyrat.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika

Hvordan AMMONAPS ser ut og innholdet i pakningen

AMMONAPS-tabletter er offwhite, ovale og merket med "UCY 500".

Tablettene er pakket i plastflasker med barnesikret lokk. Hver flaske inneholder 250 eller 500 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

AMMONAPS 940 mg/g granulat

Natriumfenylbutyrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AMMONAPS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AMMONAPS
3. Hvordan du bruker AMMONAPS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AMMONAPS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva AMMONAPS er og hva det brukes mot

AMMONAPS forskrives til pasienter med forstyrrelser i ureasyklus. Pasienter med denne sjeldne sykdommen har en mangel på visse leverenzymmer og er derfor ikke i stand til å skille ut overskudd av nitrogen. Nitrogen er byggesteiner i proteiner og derfor samles nitrogen opp i kroppen etter at man har spist proteiner. Overskuddsnitrogen, i form av ammoniakk, er spesielt giftig for hjernen og fører i alvorlige tilfeller til nedsatt bevissthetsnivå og koma.

AMMONAPS hjelper kroppen med å skille ut overskuddsnitrogen, reduserer mengden ammoniakk i kroppen din.

2. Hva du må vite før du bruker AMMONAPS

Bruk ikke AMMONAPS

- om du er gravid
- om du ammer
- om du er allergisk overfor fenylbutyrat eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker AMMONAPS.

- dersom du har hjertesvikt, har nedsatt nyrefunksjon eller andre sykdommer der opphopning av natriumsaltet som finnes i denne medisinen kan forverre tilstanden
- dersom du har nedsatt nyre- eller leverfunksjon, da AMMONAPS skilles ut av kroppen gjennom nyrene og leveren

AMMONAPS bør kombineres med en diett med redusert proteininnhold som legen eller ernæringsfysiologen tilpasser individuelt for deg. Du må følge denne dietten nøye.

AMMONAPS forhindrer ikke fullstendig at det oppstår en akutt opphopning av ammoniakk i blodet og er ikke egnet til behandling av en slik tilstand, som regnes som et akuttmedisinsk tilfelle.

Hvis du må ta laboratorieprøver, er det viktig å minne legen på at du tar AMMONAPS, da natriumfenylbutyrat kan påvirke resultatet av visse laboratorieprøver.

Andre legemidler og AMMONAPS

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er særlig viktig å si ifra til legen hvis du bruker legemidler som inneholder

- valproat (en antiepileptisk medisin)
- haloperidol (brukt ved visse psykotiske sykdommer)
- kortikosteroider (kortison-lignende medisiner som brukes for å gi lettelse for betente områder av kroppen)
- probenecid (for behandling av hyperurisemi i tilknytning til podagra)

Disse legemidlene kan endre effekten av AMMONAPS, og du vil trenge hyppigere blodprøvekontroller. Hvis du er i tvil om legemidlene du bruker, inneholder disse stoffene, bør du spørre legen eller på apoteket.

Graviditet og amming

Bruk ikke AMMONAPS dersom du er gravid fordi dette legemidlet kan skade det ufødte barnet. Hvis du er en kvinne som kan bli gravid må du bruke effektiv prevensjon under behandling med AMMONAPS.

Bruk ikke AMMONAPS dersom du ammer, fordi dette legemidlet kan gå over i morsmelken og skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

AMMONAPS inneholder natrium

En liten hvit skje med AMMONAPS-granulat inneholder 149 mg natrium.

En middels gul stor skje med AMMONAPS-granulat inneholder 408 mg natrium.

En stor blå skje med AMMONAPS-granulat inneholder 1200 mg natrium.

Snakk med legen din eller apoteket hvis du trenger 2 eller flere små hvite skjeer eller 1 eller flere medium gule eller store blå skjeer daglig over en lengre periode, spesielt om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du bruker AMMONAPS

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den daglige dosen med AMMONAPS beregnes ut fra proteintoleranse, diett og kroppsvekt eller kroppsoverflate. Du trenger regelmessige blodprøver for å fastslå riktig daglig dose. Legen din vil fortelle deg hvor mye granulat du skal ta.

Administrasjonsmåte

Du skal ta AMMONAPS i like store doser gjennom munnen, gjennom en gastrostomisonde (slange som går gjennom bukveggen inn i magesekken) eller gjennom en nasogastrisk sonde (sonde som går gjennom nesen til magesekken).

AMMONAPS skal tas sammen med en spesiell diett redusert i proteiner.

Du skal ta AMMONAPS til hvert måltid eller næringsinntak. For små barn kan dette være 4-6 ganger daglig.

For å måle dosen:

- Rist flasken lett før den åpnes.
- Bruk riktig måleskje til å gi følgende dosering av Ammonaps: 1,2 g = liten hvit skje, 3,3 g = middels stor gul skje og 9,7 g = stor blå skje.
- Ta en toppet skje med granulater ut av flasken.
- Trekk en flat overflate, f.eks. et knivblad, over toppen av skjeen for å fjerne overskytende granulat.
- Granulatet som er igjen i skjeen, tilsvarer en måleskje.
- Ta riktig antall måleskjeer med granulat fra flasken.

Inntak gjennom munnen:

Bland oppmålt dose med fast føde (som potetmos eller eplemos) eller flytende føde (som vann, appelsin- eller eplejuice eller proteinfri morsmelkerstatning) og ta dosen umiddelbart etter blanding.

Pasienter med gastrostomisonde eller nasogastrisk sonde:

Bland granulatet med vann til det ikke er mer tørt granulat igjen (hvis du rører løsningen, løses granulatet opp bedre). Når granulatet er oppløst i vann, får du en melkehvit væske. Bruk løsningen umiddelbart etter blanding.

Du kommer til å trenge behandling og må stå på diett livet ut, med mindre du gjennomgår en vellykket levertransplantasjon.

Dersom du tar for mye av AMMONAPS

Pasienter som har tatt svært høye doser av AMMONAPS, har opplevd

- tretthet, slapphet, svimmelhet og i sjeldne tilfeller forvirring
- hodepine
- endringer i smak (smaksforstyrrelser)
- nedsatt hørsel
- desorientering
- svekket hukommelse
- forverring av eksisterende nevrologiske tilstander.

Hvis du opplever noen av disse symptomene, bør du kontakte legen eller nærmeste legevakt umiddelbart, slik at du kan få støttende behandling.

Dersom du har glemt å ta AMMONAPS

Du bør ta en dose så snart som mulig sammen med neste måltid. Pass på at det er minst 3 timer mellom to doser. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Frekvensen for mulige bivirkninger er listet nedenfor:

Svært vanlige:	påvirker mer enn 1 bruker av 10
Vanlige:	påvirker 1 til 10 brukere av 100
Mindre vanlige:	påvirker 1 til 10 brukere av 1000
Sjeldne:	påvirker 1 til 10 brukere av 10000
Svært sjeldne:	påvirker mindre enn 1 bruker av 1000

Ukjent: frekvens kan ikke beregnes fra de tilgjengelige data

Svært vanlige bivirkninger: uregelmessig menstruasjon og bortfall av menstruasjon. Dersom du er seksuelt aktiv og menstruasjonen opphører helt, må du ikke anta at dette skyldes AMMONAPS. Hvis dette skjer, må du diskutere det med legen, fordi fraværet av menstruasjon kan skyldes graviditet (se punktet om graviditet og amming over).

Vanlige bivirkninger: endringer i antallet blodlegemer (røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater), nedsatt appetitt, depresjon, irritabilitet, hodepine, besvimelse, opphopning av væske (hevelse), smaksforstyrrelser, magesmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, ubehagelig kroppslukt, utslett, unormal nyrefunksjon, vektøkning og endrede laboratorietestverdier.

Mindre vanlige bivirkninger: nedsatt antall røde blodlegemer på grunn av benmargsdepresjon, blåmerker, endret hjerterytme, blødninger fra endetarmen, mageirritasjon, magesår, betennelse i bukspyttkjertelen.

Dersom vedvarende oppkast oppstår, bør du kontakte legen omgående.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer AMMONAPS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger buker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AMMONAPS

- Virkestoffet er natriumfenylbutyrat.
Ett gram AMMONAPS-granulat inneholder 940 mg natriumfenylbutyrat.
- Andre innholdsstoffer er kalsiumstearat og kolloidal vannfri silika.

Hvordan AMMONAPS ser ut og innholdet i pakningen

AMMONAPS-granulat er offwhite.

Granulatet er pakket i plastflasker med barnesikret lokk. Hver flaske inneholder 266 g eller 532 g granulat. Tre måleskjeer (en liten hvit skje, en middels stor gul skje og en stor blå skje) er vedlagt, slik at du kan måle opp daglig dose.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm

Sverige

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.