

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

AMMONAPS 500 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 500 mg natriumphenylbutyrat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver tablet indeholder 2,7 mmol (62 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Tabletterne er off-white, ovale og præget med "UCY 500".

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

AMMONAPS er indiceret som adjuvant behandling til den kroniske kontrol af urinstofcyklusdefekter, som involverer mangel på carbamylphosphatsyntetase, ornithintranscarbamylase eller argininosuccinatsyntetase.

Det er indiceret til alle patienter med *neonatal indsættende* sygdom (komplet enzymmangel, som viser sig inden for 28 dage post partum). Det er også indiceret til patienter med sent indsættende sygdom (partiell enzymmangel, som viser sig efter den første måned post partum), som har tidlige tilfælde af hyperammonæmisk encefalopati.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen med AMMONAPS bør kontrolleres af en læge med erfaring inden for behandling af urinstofcyklusdefekter.

AMMONAPS tabletter er indiceret til voksne og børn, som kan sluge tabletter.

AMMONAPS findes også som granulat til spædbørn, børn der ikke kan sluge tabletter, og til patienter med dysfagi.

Den daglige dosis bør justeres individuelt svarende til patientens proteintolerance og den daglige indtagelse af kostprotein, som er nødvendig for at fremme vækst og udvikling.

Den normale daglige dosis natriumphenylbutyrat i kliniske undersøgelser er:

- 450-600 mg/kg/dag til børn, som vejer mindre end 20 kg.
- 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/dag til børn, som vejer mere end 20 kg, samt unge og voksne.

Sikkerheden og effekten ved doser over 20 g/dag (40 tabletter) er ikke undersøgt.

*Terapeutisk kontrol:* Plasmakoncentrationerne af ammoniak, arginin, essentielle aminosyrer (især aminosyrer med forgrenede sidegrupper), carnitin og serumproteiner skal holdes inden for normalområderne. Plasmaglutamin skal holdes på koncentrationer under 1000 µmol/l.

*Koststyring:* AMMONAPS skal kombineres med indskrænkning i fødens indhold af protein og i nogle tilfælde suppleres med essentielle aminosyrer og carnitin.

Citrullin- eller arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret *neonatalt indsættende* mangel på carbamylphosphatsyntetase eller ornithintranscarbamylase med en dosering på 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m<sup>2</sup>/dag.

Arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret mangel på argininosuccinatsyresyntetase med en dosering på 0,4-0,7 g/kg/dag eller 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/dag.

Hvis kalorietilskud er påkrævet, anbefales et proteinfrit produkt.

Den totale daglige dosis bør indeles i lige store mængder og indgives ved hvert måltid (fx tre gange dagligt). Tabletteerne skal indtages med en stor mængde vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Graviditet
- Amning
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

AMMONAPS tabletter bør ikke anvendes hos patienter med dysfagi på grund af den potentielle risiko for ulceration i esophagus, hvis tabletterne ikke straks kommer ned i mavesækken.

Dette lægemiddel indeholder 62 mg natrium pr. tablet, svarende til 3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Den anbefalede maksimale daglige dosis af dette produkt indeholder 2,5 g natrium, svarende til 124 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

AMMONAPS anses for at have et højt indhold af natrium. Dette bør især tages i betragtning for personer, der er på en diæt med lavt indhold af salt.

AMMONAPS skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller svær nyreinsufficiens og ved kliniske tilstande, hvor der foreligger natriumretention med ødemdannelse.

Da metaboliseringen og udskillelsen af natriumphenylbutyrat sker via lever og nyre, skal AMMONAPS anvendes med forsigtighed til patienter med lever- eller nyreinsufficiens.

Serum-kalium bør overvåges i behandlingsforløbet, idet den renale udskillelse af phenylacetylglutamin kan fremkalde tab af kalium via urinen.

Selv under behandling kan akut hyperammonæmisk encefalopati opstå hos nogle patienter.

AMMONAPS anbefales ikke til behandling af akut hyperammonæmi, som er en akut tilstand.

Til børn, som ikke er i stand til at sluge tabletter, anbefales det at bruge AMMONAPS granulat i stedet.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig indgift af probenecid kan påvirke den renale udskillelse af konjugeringsproduktet af natriumphenylbutyrat.

Der er publiceret rapporter om hyperammonæmi, som var udløst af haloperidol og valproat. Kortikosteroider kan medføre nedbrydning af vævsprotein og på denne måde øge

plasmakoncentrationen af ammoniak. En hyppigere kontrol af plasmakoncentrationen af ammoniak tilrådes, når disse præparater skal anvendes.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Sikkerheden ved brugen af dette produkt er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Evalueringen af eksperimentelle dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet, dvs. virkninger på udviklingen af embryo eller foster. Prænatal eksponering af rotteunger for phenylacetat (den aktive metabolit af phenylbutyrat) medførte læsioner i de kortikale pyramideceller; de dendritiske udløbere var længere og tyndere end normalt og reduceret i antal. Betydningen af disse data med hensyn til gravide kvinder kendes ikke; derfor er brugen af AMMONAPS kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

**Effektiv antikonception skal bruges af kvinder i den fertile alder.**

##### Amning

Da store doser phenylacetat (190-474 mg/kg) blev givet subkutant til rotteunger, blev der observeret nedsat proliferation og øget tab af neuroner samt reduktion af indholdet af myelin i CNS. Modningen af de cerebrale synapser var forsinket, og antallet af fungerende nerveterminaler i hjernen var nedsat, hvilket førte til hæmmet vækst af hjernen. Det er ikke fastlagt, om phenylacetat udskilles i modermælken, og derfor er brugen af AMMONAPS kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

I kliniske forsøg med AMMONAPS oplevede 56 % af patienterne mindst én uønsket hændelse, og det blev antaget, at 78 % af disse uønskede hændelser ikke var relateret til AMMONAPS.

Uønskede hændelser involverede hovedsagelig det reproduktive og det gastrointestinale system. De uønskede hændelser er angivet nedenfor inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ , sjældent ( $1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

##### *Blod og lymfesystem*

Almindelig: Anæmi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytose

Ikke almindelig: Aplastisk anæmi, ekkymose

##### *Metabolisme og ernæring*

Almindelig: Metabolisk acidose, alkalose, nedsat appetit

##### *Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Depression, irritabilitet

##### *Nervesystemet*

Almindelig: Synkope, hovedpine

##### *Hjerte*

Almindelig: Ødem

Ikke almindelig: Arytmi

##### *Mave-tarmkanalen*

Almindelig: Mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, smagsforstyrrelser

Ikke almindelig: Pankreatitis, mavesår, blødning i rectum, gastritis

#### *Hud og subkutane væv*

Almindelig: Udslæt, unormal kropslugt

#### *Nyrer og urinveje*

Almindelig: Renal tubulær acidose

#### *Det reproduktive system og mammae*

Meget almindelig: Amenorrhoea, uregelmæssig menstruationscyklus

#### *Undersøgelser*

Almindelig: Nedsat niveau af kalium, albumin, total protein og fosfat i blodet. Øget alkalisk fosfatase, transaminaser, bilirubin, urinsyre, chlorid, fosfat og natrium i blodet. Vægtøgning.

Et sandsynligt tilfælde af en toksisk reaktion mod AMMONAPS (450 mg/kg/dag) er indberettet for en 18-årig anorektisk kvinde, der udviklede metabolisk encefalopati associeret med lactacidose, alvorlig hypokalæmi, pancytopeni, perifer neuropati og pankreatitis. Hun kom sig, efter at dosis blev reduceret, med undtagelse af tilbagevendende episoder af pankreatitis, der slutteligt førte til, at behandlingen blev seponeret.

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Et enkelt tilfælde af overdosering indtraf hos et 5 måneder gammelt spædbarn med en utilsigtet enkelt dosis på 10 g (1370 mg/kg). Patienten udviklede diaré, irritabilitet og metabolisk acidose med hypokalæmi. Patienten blev rask i løbet af 48 timer efter symptomatisk behandling.

Disse symptomer er konsistente med akkumulering af phenylacetat, som viste dosisbegrænsende neurotoksicitet, når det blev administreret intravenøst ved doser på op til 400 mg/kg/dag. Neurotoksicitet var fortrinsvis manifesteret ved somnolens, træthed og svimmelhed. Mindre hyppige manifestationer var konfusion, hovedpine, smagsforstyrrelser, hørenedsættelse, desorientering, svækket hukommelse og forværring af allerede eksisterende neuropati. I tilfælde af overdosering seponeres behandlingen, og symptomatisk behandling gives. Hæmodialyse og peritonealdialyse kan have effekt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Div. midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16A X03.

Natriumphenylbutyrat er et prodrug og metaboliseres hurtigt til phenylacetat. Phenylacetat er en metabolisk aktiv substans, som konjugeres med glutamin ved acetylering for at danne phenylacetylglutamin, som derefter udskilles af nyrerne. På molær basis er natriumphenylbutyrat sammenlignelig med urinstof (indeholder begge 2 mol nitrogen). Derfor er phenylacetylglutamin et alternativt middel til udskillelse af restkvælstof. Baseret på undersøgelser af udskillelsen af phenylacetylglutamin hos patienter med urinstofcyklusdefekter er det muligt at skønne, at der dannes mellem 0,12 og 0,15 g phenylacetylglutaminkvælstof for hvert gram natriumphenylbutyrat, der er indgivet. Som følge heraf reducerer natriumphenylbutyrat forhøjede plasmaammoniak- og

glutaminkoncentrationer hos patienter med urinstofcyklusdefekt. Det er vigtigt, at diagnosen stilles tidligt, og at behandlingen indsættes straks for at forbedre overlevelsen og det kliniske udfald.

Tidligere var den *neonatalt indsættende form* af urinstofcyklusdefekt næsten altid dødelig inden for det første leveår, selv når det blev behandlet med peritonealdialyse og essentielle aminosyrer eller disses kvælstoffrie analoger. Med hæmodialyse, brug af alternative udskillelsesveje for kvælstofaffald (natriumphenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumphenylacetat), restriktiv proteinindtagelse med føden og i nogle tilfælde tilskud af essentielle aminosyrer steg overlevelsen for nyfødte, som blev diagnosticeret efter fødslen (men inden for den første levemåned), til næsten 80 %, hvor de fleste dødsfald skete under et tilfælde med akut hyperammonæmisk encefalopati. Patienter med den neonatalt indsættende sygdom havde en høj hyppighed af mental retardering.

Hos patienter, som blev diagnosticeret under svangerskabet og behandlet, før der forekom anfald af hyperammonæmisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv hos disse patienter viste de fleste i efterforløbet kognitiv svækkelse eller andre neurologiske defekter.

Hos patienter med *sent indsættende* sygdom, herunder kvinder, der var heterozygote for mangel på ornithintranscarbamylase, og som kom sig efter hyperammonæmisk encefalopati og siden blev behandlet kronisk med begrænset proteinindtagelse og natriumphenylbutyrat, var overlevelsen 98 %. Hovedparten af patienterne, som blev undersøgt, havde en intelligenskvotient i området middel til under middel/grænsende til retardering. Deres kognitive funktion forblev relativt stabil under behandling med phenylbutyrat.

Forbedring i allerede eksisterende neurologiske defekter kan ikke forventes under behandling, og neurologisk forværring kan fortsætte hos nogle patienter.

AMMONAPS kan være nødvendig på livstid, medmindre ortotopisk levertransplantation vælges.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Man ved, at phenylbutyrat bliver oxideret til phenylacetat, som enzymatisk konjugeres med glutamin for at danne phenylacetylglutamin i leveren og nyren. Phenylacetat bliver desuden hydrolyseret af esteraser i lever og blod.

Plasma- og urinkoncentrationer af phenylbutyrat og dets metabolitter er blevet målt på fastende raske voksne, efter at de havde fået en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat, og fra patienter med urinstofcyklusdefekter, hæmoglobinopati og levercirrhose, som fik enkelte og gentagne doser peroralt på op til 20 g/dag (ukontrollerede forsøg). Fordelingen af phenylbutyrat og dets metabolitter har også været undersøgt hos cancerpatienter efter intravenøs infusion af natriumphenylbutyrat (op til 2 g/m<sup>2</sup>) eller phenylacetat.

### Absorption

Phenylbutyrat bliver hurtigt absorberet ved faste: Efter en enkelt oral dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i form af tabletter kan der påvises målbare koncentrationer i plasma af phenylbutyrat 15 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration er 1,35 timer, og den gennemsnitlige maksimumkoncentration er 218 µg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være 0,8 time. Fødeindtagelsens betydning for absorptionen er ukendt.

### Distribution

Distributionsvolumen for phenylbutyrat er 0,2 l/kg.

### Biotransformation

Efter en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i tabletform påvises målelige plasmakoncentrationer af phenylacetat og phenylacetylglutamin henholdsvis 30 og 60 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration er henholdsvis 3,74 og 3,43 timer, og de gennemsnitlige maksimumkoncentrationer er henholdsvis 48,5 og 68,5 µg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være henholdsvis 1,2 og 2,4 timer.

Forsøg med indgift af høje doser phenylacetat intravenøst viste ikke-lineær farmakokinetik, der var karakteriseret ved saturabel metabolisme til phenylacetylglutamin. Gentagen indgift med phenylacetat viste tegn på fremkaldelse af clearance.

Hos størstedelen af patienter med urinstofdefekter eller hæmoglobinopater, der fik forskellige doser phenylbutyrat (300-650 mg/kg/dag op til 20 g/dag), kunne plasmakoncentrationen af phenylacetat ikke påvises efter faste til dagen efter. Hos patienter med svækket leverfunktion kan omdannelsen af phenylacetat til phenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre cirrhosepatienter (ud af 6), som fik gentagen peroral indgift af natriumphenylbutyrat (20 g/dag i tre doser), viste på tredjedagen vedvarende plasmakoncentrationer af phenylacetat, som var fem gange højere end de, som blev opnået efter den første dosis.

Hos raske frivillige forsøgspersoner blev der fundet en forskel mellem kønnene i de farmakokinetiske parametre for phenylbutyrat og phenylacetat (AUC og  $C_{max}$  omkring 30-50 % større for kvinder), men ikke for phenylacetylglutamin. Dette kan skyldes lipofiliteten af natriumphenylbutyrat og en deraf betinget forskel i distributionsvolumen.

### Elimination

Cirka 80-100 % af medicinen udskilles af nyrerne inden for 24 timer som det konjugerede produkt phenylacetylglutamin.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Natriumphenylbutyrat var negativ i 2 mutagentest, dvs. Ames test og mikronukleustesten. Resultaterne indikerer, at natriumphenylbutyrat ikke inducerer nogen mutagen effekt ved Ames test med eller uden metabolisk aktivering.

Resultaterne af mikronukleustesten viser, at natriumphenylbutyrat ikke fremkaldte nogen klastogen effekt hos rotter, der blev behandlet med toksiske eller non-toksiske doser (undersøgt 24 og 48 timer efter en enkelt oral administration af 878 til 2800 mg/kg). Der er ikke udført undersøgelser af karcinogenicitet og fertilitet med natriumphenylbutyrat.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Magnesiumstearat  
Kolloid vandfri silica

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30°C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-flaske med børnesikret låg med 250 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 08/12/1999  
Dato for seneste fornyelse: 08/12/2009

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om AMMONAPS findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

AMMONAPS 940 mg/g granulat

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert gram af granulatet indeholder 940 mg natriumphenylbutyrat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

En lille skefuld granulat indeholder 6,5 mmol (149 mg) natrium.

En mellemstor skefuld granulat indeholder 17,7 mmol (408 mg) natrium.

En stor skefuld granulat indeholder 52,2 mmol (1200 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat

Granulatet er off-white.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

AMMONAPS er indiceret som adjuvant behandling til den kroniske kontrol af urinstofcyklusdefekter, som involverer mangel på carbamylphosphatsyntetase, ornithintranscarbamylase eller argininosuccinatsyntetase.

Det er indiceret til alle patienter med neonatal indsættende sygdom (komplet enzymmangel, som viser sig inden for 28 dage post partum). Det er også indiceret til patienter med sent indsættende sygdom (partiell enzymmangel, som viser sig efter den første måned post partum), som har tidlige tilfælde af hyperammonæmisk encefalopati.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen med AMMONAPS bør kontrolleres af en læge med erfaring inden for behandling af urinstofcyklusdefekter.

AMMONAPS granulat skal indtages peroralt (til spædbørn og børn, som ikke kan sluge tabletter, og til patienter med dysfagi) eller via gastrostomi eller nasogastrisk sonde.

Den daglige dosis bør justeres individuelt svarende til patientens proteintolerance og den daglige indtagelse af kostprotein, som er nødvendig for at fremme vækst og udvikling.

Den normale daglige dosis natriumphenylbutyrat i kliniske undersøgelser er:

- 450-600 mg/kg/dag til børn, som vejer mindre end 20 kg.
- 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/dag til børn, som vejer mere end 20 kg, samt unge og voksne.

Sikkerheden og effekten ved doser over 20 g/dag er ikke undersøgt.

*Terapeutisk kontrol:* Plasmakoncentrationerne af ammoniak, arginin, essentielle aminosyrer (især aminosyrer med forgrenede sidegrupper), carnitin og serumproteiner skal holdes inden for normalområderne. Plasmaglutamin skal holdes på koncentrationer under 1000 µmol/l.

*Koststyring:* AMMONAPS skal kombineres med indskrænkning i fødens indhold af protein og i nogle tilfælde suppleres med essentielle aminosyrer og carnitin.

Citrullin- eller arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret neonatalt indsættende mangel på carbamylphosphatsyntetase eller ornithintranscarbamylase med en dosering på 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m<sup>2</sup>/dag.

Arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret mangel på argininosuccinatsyresyntetase med en dosering på 0,4-0,7 g/kg/dag eller 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/dag.

Hvis kalorietilskud er påkrævet, anbefales et proteinfrit produkt.

Den samlede daglige dosis bør indeles i lige store mængder og indgives til hvert måltid eller madning (f.eks. 4-6 gange dagligt til små børn). Når granulatet indtages peroralt, skal det blandes med fast føde (fx kartoffelmos eller æblemos) eller flydende føde (fx vand, æblejuice, appelsinjuice eller proteinfri modermælksersatning).

Der medfølger tre doseringsskeer, som afmåler 1,2 g, 3,3 g eller 9,7 g natriumphenylbutyrat. Flasken skal rystes let før afmåling af dosis.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Graviditet
- Amning
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dette lægemiddel indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. gram natriumphenylbutyrat, svarende til 6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Den anbefalede maksimale daglige dosis af dette produkt indeholder 2,5 g natrium, svarende til 124 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

AMMONAPS anses for at have et højt indhold af natrium. Dette bør især tages i betragtning for personer, der er på en diæt med lavt indhold af salt.

AMMONAPS skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller svær nyreinsufficiens og ved kliniske tilstande, hvor der foreligger natriumretention med ødemdannelse.

Da metaboliseringen og udskillelsen af natriumphenylbutyrat sker via lever og nyre, skal AMMONAPS anvendes med forsigtighed til patienter med lever- eller nyreinsufficiens.

Serum-kalium bør overvåges i behandlingsforløbet, idet den renale udskillelse af phenylacetylglutamin kan fremkalde tab af kalium via urinen.

Selv under behandling kan akut hyperammonæmisk encefalopati opstå hos nogle patienter.

AMMONAPS anbefales ikke til behandling af akut hyperammonæmi, som er en akut tilstand.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig indgift af probenecid kan påvirke den renale udskillelse af konjugeringsproduktet af natriumphenylbutyrat.

Der er publiceret rapporter om hyperammonæmi, som var udløst af haloperidol og valproat. Kortikosteroider kan medføre nedbrydning af vævsprotein og på denne måde øge plasmakoncentrationen af ammoniak. En hyppigere kontrol af plasmakoncentrationen af ammoniak tilrådes, når disse præparater skal anvendes.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Sikkerheden ved brugen af dette produkt er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Evalueringen af eksperimentelle dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet, dvs. virkninger på udviklingen af embryo eller foster. Prænatal eksponering af rotteunger for phenylacetat (den aktive metabolit af phenylbutyrat) medførte læsioner i de kortikale pyramideceller; de dendritiske udløbere var længere og tyndere end normalt og reduceret i antal. Betydningen af disse data med hensyn til gravide kvinder kendes ikke; derfor er brugen af AMMONAPS kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

**Effektiv antikonception skal bruges af kvinder i den fertile alder.**

### Amning

Da store doser phenylacetat (190-474 mg/kg) blev givet subkutant til rotteunger, blev der observeret nedsat proliferation og øget tab af neuroner samt reduktion af indholdet af myelin i CNS. Modningen af de cerebrale synapser var forsinket, og antallet af fungerende nerveterminaler i hjernen var nedsat, hvilket førte til hæmmet vækst af hjernen. Det er ikke fastlagt, om phenylacetat udskilles i modermælken, og derfor er brugen af AMMONAPS kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

I kliniske forsøg med AMMONAPS oplevede 56 % af patienterne mindst én uønsket hændelse, og det blev antaget, at 78 % af disse uønskede hændelser ikke var relateret til AMMONAPS. Uønskede hændelser involverede hovedsagelig det reproduktive og det gastrointestinale system.

De uønskede hændelser er angivet nedenfor inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ , sjældent ( $1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

### *Blod og lymfesystem*

Almindelig: Anæmi, thrombocytopeni, leukopeni, leukocytose, thrombocytose  
Ikke almindelig: Aplastisk anæmi, ekkymose

### *Metabolisme og ernæring*

Almindelig: Metabolisk acidose, alkalose, nedsat appetit

### *Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Depression, irritabilitet

### *Nervesystemet*

Almindelig: Synkope, hovedpine

### *Hjerte*

Almindelig: Ødem  
Ikke almindelig: Arytmi

### *Mave-tarmkanalen*

Almindelig: Mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, smagsforstyrrelser  
Ikke almindelig: Pankreatitis, mavesår, blødning i rectum, gastritis

*Hud og subkutane væv*

Almindelig: Udslæt, unormal kropslugt

*Nyrer og urinveje*

Almindelig: Renal tubulær acidose

*Det reproduktive system og mammae*

Meget almindelig: Amenorrhoea, uregelmæssig menstruationscyklus

*Undersøgelser*

Almindelig: Nedsat kalium, albumin, total protein, og fosfat i blodet.

Øget alkalisk phosphatase, transaminaser, bilirubin, urinsyre, chlorid, fosfat og natrium i blodet. Vægtøgning.

Et sandsynligt tilfælde af en toksisk reaktion mod AMMONAPS (450 mg/kg/dag) er indberettet for en 18-årig anorektisk kvinde, der udviklede metabolisk encefalopati associeret med lactacidose, alvorlig hypokalæmi, pancytopeni, perifer neuropati og pankreatitis. Hun kom sig, efter at dosis blev reduceret, med undtagelse af tilbagevendende episoder af pankreatitis, der slutteligt førte til, at behandlingen blev seponeret.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Et enkelt tilfælde af overdosering indtraf hos et 5 måneders gammelt spædbarn med en utilsigtet enkelt dosis på 10 g (1370 mg/kg). Patienten udviklede diarré, irritabilitet og metabolisk acidose med hypokalæmi. Patienten blev rask i løbet af 48 timer efter symptomatisk behandling.

Disse symptomer er konsistente med akkumulering af phenylacetat, som viste dosisbegrænsende neurotoksicitet, når det blev administreret intravenøst ved doser på op til 400 mg/kg/dag.

Neurotoksicitet var fortrinsvis manifesteret ved somnolens, træthed og svimmelhed. Mindre hyppige manifestationer var konfusion, hovedpine, smagsforstyrrelser, hørenedsættelse, desorientering, svækket hukommelse og forværring af allerede eksisterende neuropati.

I tilfælde af overdosering seponeres behandlingen, og symptomatisk behandling gives.

Hæmodialyse og peritonealdialyse kan have effekt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: forskellige fordøjelseskanals- og metaboliseprojekter, ATC-kode: A16A X03.

Natriumphenylbutyrat er et prodrug og metaboliseres hurtigt til phenylacetat. Phenylacetat er en metabolisk aktiv substans, som konjugeres med glutamin ved acetylering for at danne phenylacetylglutamin, som derefter udskilles af nyrerne. På molær basis er natriumphenylbutyrat sammenlignelig med urinstof (indeholder begge 2 mol nitrogen). Derfor er phenylacetylglutamin et alternativt middel til udskillelse af restkvælstof. Baseret på undersøgelser af udskillelsen af phenylacetylglutamin hos patienter med urinstofcyklusdefekter er det muligt at skønne, at der dannes mellem 0,12 og 0,15 g phenylacetylglutaminkvælstof, for hvert gram natriumphenylbutyrat, der er indgivet.

Som følge heraf reducerer natriumphenylbutyrat forhøjede plasmaammoniak- og glutaminkoncentrationer hos patienter med urinstofcyklusdefekt.

Det er vigtigt, at diagnosen stilles tidligt, og at behandlingen indsættes straks for at forbedre overlevelsen og det kliniske udfald.

Tidligere var den *neonatalt indsættende form* af urinstofcyklusdefekt næsten altid dødelig inden for det første leveår, selv når det blev behandlet med peritonealdialyse og essentielle aminosyrer eller disses kvælstoffrie analoger. Med hæmodialyse, brug af alternative udskillelsesveje for kvælstofaffald (natriumphenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumphenylacetat), restriktiv proteinindtagelse med føden og i nogle tilfælde tilskud af essentielle aminosyrer, steg overlevelsen for nyfødte, som blev diagnosticeret efter fødslen (men inden for den første levemåned), til næsten 80 %, hvor de fleste dødsfald skete under et tilfælde med akut hyperammonæmisk encefalopati. Patienter med den neonatalt indsættende sygdom havde en høj hyppighed af mental retardering.

Hos patienter, som blev diagnosticeret under svangerskabet og behandlet, før der forekom anfald af hyperammonæmisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv hos disse patienter viste de fleste i efterforløbet kognitiv svækkelse eller andre neurologiske defekter.

Hos patienter med *sent indsættende* sygdom, herunder kvinder, der var heterozygote for mangel på ornithintranscarbamylase, og som kom sig efter hyperammonæmisk encefalopati og siden blev behandlet kronisk med begrænset proteinindtagelse og natriumphenylbutyrat, var overlevelsen 98 %. Hovedparten af patienterne, som blev undersøgt, havde en intelligenskvotient i området middel til under middel/grænsende til retardering. Deres kognitive funktion forblev relativt stabil under behandling med phenylbutyrat.

Forbedring i allerede eksisterende neurologiske defekter kan ikke forventes under behandling, og neurologisk forværring kan fortsætte hos nogle patienter.

AMMONAPS kan være nødvendig på livstid, medmindre ortotopisk levertransplantation vælges.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Man ved, at phenylbutyrat bliver oxideret til phenylacetat, som enzymatisk konjugeres med glutamin for at danne phenylacetylglutamin i leveren og nyren. Phenylacetat bliver desuden hydrolyseret af esteraser i lever og blod.

Plasma og urinkoncentrationer af phenylbutyrat og dets metabolitter er blevet målt på fastende raske voksne, efter at de havde fået en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat og fra patienter med urinstofcyklusdefekter, hæmoglobinopati og levercirrhose, som fik enkelte og gentagne doser peroralt på op til 20 g/dag (ukontrollerede forsøg). Fordelingen af phenylbutyrat og dets metabolitter har også været undersøgt hos cancerpatienter efter intravenøs infusion af natriumphenylbutyrat (op til 2 g/m<sup>2</sup>) eller phenylacetat.

### Absorption

Phenylbutyrat bliver hurtigt absorberet ved faste. Efter en enkelt oral dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i form af granulat kan der påvises målbare koncentrationer i plasma af phenylbutyrat 15 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration er 1 time, og den gennemsnitlige maksimumkoncentration er 195 µg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være 0,8 time.

Fødeindtagelsens betydning for absorptionen er ukendt.

### Distribution

Distributionsvolumen for phenylbutyrat er 0,2 l/kg.

### Biotransformation

Efter en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i granulatform påvises der målelige plasmakoncentrationer af phenylacetat og phenylacetylglutamin henholdsvis 30 og 60 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration er henholdsvis 3,55 og 3,23 timer, og de

gennemsnitlige maksimumkoncentrationer er henholdsvis 45,3 og 62,8 µg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

Forsøg med indgift af høje doser phenylacetat intravenøst viste ikke-lineær farmakokinetik, der var karakteriseret ved saturabel metabolisme til phenylacetylglutamin. Gentagen indgift med phenylacetat viste tegn på fremkaldelse af clearance.

Hos størstedelen af patienter med urinstofdefekter eller hæmoglobinopater, der fik forskellige doser phenylbutyrat (300-650 mg/kg/dag op til 20 g/dag), kunne plasmakoncentrationen af phenylacetat ikke påvises efter faste til dagen efter. Hos patienter med svækket leverfunktion kan omdannelsen af phenylacetat til phenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre cirrhosepatienter (ud af 6), som fik gentagen peroral indgift af natriumphenylbutyrat (20 g/dag i tre doser), viste på tredjedagen vedvarende plasmakoncentrationer af phenylacetat som var fem gange højere end de, som blev opnået efter den første dosis.

Hos raske frivillige forsøgspersoner blev der fundet en forskel mellem kønnene i de farmakokinetiske parametre for phenylbutyrat og phenylacetat (AUC og  $C_{max}$  omkring 30-50 % større for kvinder), men ikke for phenylacetylglutamin. Dette kan skyldes lipofiliteten af natriumphenylbutyrat og en deraf betinget forskel i distributionsvolumen.

### Elimination

Cirka 80-100 % af medicinen udskilles af nyrerne inden for 24 timer som det konjugerede produkt phenylacetylglutamin.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Natriumphenylbutyrat var negativ i 2 mutagentest, dvs. Ames test og mikronukleustesten. Resultaterne indikerer, at natriumphenylbutyrat ikke inducerer nogen mutagen effekt ved Ames test med eller uden metabolisk aktivering.

Resultaterne af mikronukleustesten viser, at natriumphenylbutyrat ikke fremkaldte nogen klastogen effekt hos rotter, der blev behandlet med toksiske eller non-toksiske doser (undersøgt 24 og 48 timer efter en enkelt oral administration af 878 til 2800 mg/kg). Der er ikke udført undersøgelser af karcinogenicitet og fertilitet med natriumphenylbutyrat.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Calciumstearat  
Kolloid vandfri silica

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-glas med børnesikret låg med 266 g eller 532 g granulat.

Der medfølger tre måleskeer af forskellige størrelser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Det anbefales, at man tager en skefuld med top af granulatet, hvorefter man stryger fx den flade side af en kniv over toppen af målet. Dette vil give følgende doser: lille mål 1,2 g, mellemstort mål 3,3 g og stort mål 9,7 g natriumphenylbutyrat.

Hvis en patient behøver indtagelse gennem en sonde, er det muligt at opløse AMMONAPS granulat i vand før anvendelsen (opløseligheden af natriumphenylbutyrat er op til 5 g i 10 ml vand). Bemærk, at det opløste granulat normalt vil give en mælkeagtig hvid suspension.

Hvis AMMONAPS skal tilsættes mad, væske eller vand, er det vigtigt, at det bliver indtaget straks efter tilberedning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 08/12/1999  
Dato for seneste fornyelse: 08/12/2009

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om AMMONAPS findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ikke relevant.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDERPAKNING OG ETIKET TIL TABLETFLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AMMONAPS 500 mg tabletter  
Natriumphenylbutyrat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 500 mg natriumphenylbutyrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium, se indlægssedlen for mere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

250 tabletter  
500 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRILLESKRIFT**

Ammonaps 500 mg  
[kun ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDERPAKNING OG ETIKET TIL GRANULATFLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AMMONAPS 940 mg/g granulat.  
Natriumphenylbutyrat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 g granulat indeholder 940 mg natriumphenylbutyrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium, se indlægssedlen for mere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

266 g granulat  
532 g granulat  
Der medfølger tre måleskeer af forskellige størrelser.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

[Fritaget fra krav om brailleskrift]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### AMMONAPS 500 mg tabletter

Natriumphenylbutyrat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret AMMONAPS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AMMONAPS
3. Sådan skal du tage AMMONAPS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

AMMONAPS ordineres til patienter, der lider af forstyrrelser i urinstofcyklus. Patienter med disse sjældne forstyrrelser mangler nogle bestemte leverenzymmer og er derfor ikke i stand til at udskille kvælstofholdige affaldsstoffer. Kvælstof er en af byggestenene i proteiner, og derfor ophobes der kvælstof i kroppen, når man har indtaget proteiner. De kvælstofholdige affaldsstoffer findes i kroppen i form af ammoniak som er specielt giftigt for hjernen og i alvorlige tilfælde kan føre til bevidsthedsforstyrrelser og koma.

AMMONAPS hjælper kroppen med at fjerne de kvælstofholdige affaldsstoffer og dermed reducere mængden af ammoniak i kroppen.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage AMMONAPS

##### Tag ikke AMMONAPS

- hvis du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du er allergisk over for natriumphenylbutyrat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du tager AMMONAPS

- hvis du har svært ved at synke. AMMONAPS tabletterne kan sidde fast i spiserøret og forårsage sår. Det anbefales, at du i stedet for anvender AMMONAPS granulat, hvis du har svært ved at synke tabletterne.
- hvis du lider af hjertesvigt, nedsat nyrefunktion eller andre sygdomme, hvor ophobningen af det natriumsalt, der er i dette lægemiddel, kan forværre din tilstand.
- hvis du har nedsat nyrefunktion eller leverfunktion, da AMMONAPS udskilles fra kroppen igennem nyrerne og leveren.
- hvis AMMONAPS gives til små børn, da de måske ikke kan sluge tabletterne og kan kvæles. Det anbefales at bruge AMMONAPS granulat i stedet.

AMMONAPS skal kombineres med en lavproteindiæt, som udarbejdes specielt til dig af en læge eller en kostvejleder. Du skal følge denne diæt nøje.

AMMONAPS forhindrer ikke fuldstændigt, at en akut tilstand med for meget ammoniak i blodet opstår, og AMMONAPS er ikke egnet til behandling af en sådan nødsituation.

Hvis du skal have taget laboratorieprøver, er det vigtigt, at du fortæller det til lægen, at du tager AMMONAPS, da natriumphenylbutyrat kan påvirke resultaterne af bestemte laboratorieprøver.

### **Brug af anden medicin sammen med AMMONAPS**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager medicin, som indeholder:

- valproinsyre (et antiepileptisk lægemiddel)
- haloperidol (der anvendes til behandling af visse psykotiske lidelser)
- kortikosteroider (kortisonlignende lægemidler, som anvendes til at lindre betændelsestilstande i kroppen)
- probenecid (til behandling af forhøjet indhold af urinsyre i blodet i forbindelse med gigt (hyperurikæmi))

Disse lægemidler kan ændre virkningen af AMMONAPS, og du vil have behov for hyppigere kontrol af blodet. Spørg din læge eller på apoteket, hvis du er usikker på, om din medicin indeholder disse stoffer.

### **Graviditet og amning**

Tag ikke AMMONAPS, hvis du er gravid, da denne medicin kan skade det ufødte barn. Hvis du er kvinde, og du kan blive gravid, skal du bruge en sikker form for svangerskabsforebyggelse under behandlingen med AMMONAPS.

Tag ikke AMMONAPS, hvis du ammer, da denne medicin kan passere over i modermælken og skade dit barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er ikke lavet undersøgelser af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **AMMONAPS indeholder natrium, hvor advarsel er påkrævet**

Hver AMMONAPS tablet indeholder 62 mg natrium.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du i en længere periode skal tage 6 eller flere tabletter dagligt, især hvis du er blevet rådet til at følge en diæt, der har et lavt indhold af salt (natrium).

## **3. Sådan skal du tage AMMONAPS**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### **Dosering**

Den daglige dosis AMMONAPS beregnes på baggrund af din proteintolerance, kost og legemsvægt eller legemsoverflade. Du skal derfor regelmæssigt have taget blodprøver for at finde den rigtige daglige dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage.

### **Indgivelsesmåde**

Du skal tage AMMONAPS gennem munden i ligeligt inddelte doser og sammen med hvert måltid (for eksempel tre gange om dagen). Du skal tage AMMONAPS sammen med en stor mængde vand.

AMMONAPS skal tages sammen med en særlig lavproteindiæt.

AMMONAPS tabletter bør ikke gives til børn, som ikke er i stand til at sluge tabletter. Det anbefales at anvende AMMONAPS granulat i stedet.

Du vil hele livet skulle have behandling og følge en særlig kostplan, medmindre du får foretaget en vellykket levertransplantation.

#### **Hvis du har taget for meget AMMONAPS**

Patienter, der har taget meget store doser AMMONAPS, oplever:

- søvnighed, træthed, svimmelhed og mindre hyppigt forvirring
- hovedpine
- smagsforstyrrelser
- nedsat hørelse
- desorientering
- svækket hukommelse
- forværring af eksisterende neurologiske tilstande.

Hvis du oplever et af de nævnte symptomer, bør du straks kontakte din læge eller skadestuen på nærmeste hospital for at få understøttende behandling.

#### **Hvis du har glemt at tage AMMONAPS**

Du skal tage en dosis så hurtigt som muligt sammen med dit næste måltid. Der skal være mindst 3 timer mellem to doser. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af mulige bivirkninger er anført herunder:

Meget almindelig:	Forekommer hos mere end 1 bruger ud af 10
Almindelig:	Rammer fra 1 til 10 brugere ud af 100
Ikke almindelig:	Rammer fra 1 til 10 brugere ud af 1000
Sjælden:	Rammer fra 1 til 10 brugere ud af 10.000
Meget sjælden:	Rammer færre end 1 bruger ud af 10.000
Ikke kendt:	Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data

Meget almindelige bivirkninger: uregelmæssige menstruationer og ophør af menstruationer.

Hvis du er seksuelt aktiv, og dine menstruationer standser helt, må du ikke antage, at det skyldes AMMONAPS. Fortæl det til din læge, hvis dette sker, da menstruationsophøret kan skyldes, at du er gravid (se afsnittet herover om graviditet og amning).

Almindelige bivirkninger: ændringer i antallet af blodlegemer (røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader), nedsat appetit, depression, irritabilitet, hovedpine, besvimelse, væskeophobning (hævelse), smagsforstyrrelser, mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, unormal kropslugt, udslæt, unormal nyrefunktion, vægtstigning, ændrede resultater af laboratorieanalyser.

Ikke almindelige bivirkninger: mangel på røde blodlegemer som følge af knoglemarvsundertrykkelse, blå mærker, ændret hjerterytme, blødning fra endetarmen, maveirritation, mavesår, betændelse i bugspytkirtlen.

Ved vedvarende opkastninger skal du straks kontakte din læge.

## **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke AMMONAPS efter den udløbsdato, der står på pakningen og flaskeetiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### AMMONAPS indeholder:

- Aktivt stof: natriumphenylbutyrat.  
Hver tablet med AMMONAPS indeholder 500 mg natriumphenylbutyrat.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat og kolloid vandfri silica.

### Udseende og pakningsstørrelser

AMMONAPS tabletter er off-white, ovale og påtrykt "UCY 500".

Tabletterne er pakket i plastflasker med børnesikret låg. Hver flaske indeholder 250 eller 500 tabletter.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

### Fremstiller

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om AMMONAPS på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **AMMONAPS 940 mg/g granulat**

Natriumphenylbutyrat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret AMMONAPS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AMMONAPS
3. Sådan skal du tage AMMONAPS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

AMMONAPS ordineres til patienter, der lider af forstyrrelser i urinstofcyklus. Patienter med disse sjældne forstyrrelser mangler nogle bestemte leverenzymmer og er derfor ikke i stand til at udskille kvælstofholdige affaldsstoffer. Kvælstof er en af byggestenene i proteiner, og derfor ophobes der kvælstof i kroppen, når man har indtaget proteiner. De kvælstofholdige affaldsstoffer findes i kroppen i form af ammoniak som er specielt giftigt for hjernen og i alvorlige tilfælde kan føre til bevidsthedsforstyrrelser og koma.

AMMONAPS hjælper kroppen med at fjerne de kvælstofholdige affaldsstoffer og dermed reducere mængden af ammoniak i kroppen.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage AMMONAPS**

##### **Tag ikke AMMONAPS**

- hvis du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du er allergisk over for natriumphenylbutyrat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet før du tager AMMONAPS

- hvis du lider af hjertesvigt, nedsat nyrefunktion eller andre sygdomme, hvor ophobningen af det natriumsalt, der er i dette lægemiddel, kan forværre din tilstand.
- hvis du har nedsat nyrefunktion eller leverfunktion, da AMMONAPS udskilles fra kroppen igennem nyrerne og leveren.

AMMONAPS skal kombineres med en lavproteindiæt, som udarbejdes specielt til dig af en læge eller en kostvejleder. Du skal følge denne diæt nøje.

AMMONAPS forhindrer ikke fuldstændigt, at en akut tilstand med for meget ammoniak i blodet opstår og AMMONAPS er ikke egnet til behandling af en sådan nødsituation .

Hvis du skal have taget laboratorieprøver, er det vigtigt, at du fortæller det til lægen, at du tager AMMONAPS, da natriumphenylbutyrat kan påvirke resultaterne af bestemte laboratorieprøver.

### **Brug af anden medicin sammen med AMMONAPS**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager medicin, som indeholder:

- valproinsyre (et antiepileptisk lægemiddel)
- haloperidol (der anvendes til behandling af visse psykotiske lidelser)
- kortikosteroider (kortisonlignende lægemidler, som anvendes til at lindre betændelsestilstande i kroppen)
- probenecid (til behandling af forhøjet indhold af urinsyre i blodet i forbindelse med gigt (hyperurikæmi))

Disse lægemidler kan ændre virkningen af AMMONAPS, og du vil have behov for hyppigere kontrol af blodet. Spørg din læge eller på apoteket, hvis du er usikker på, om din medicin indeholder disse stoffer.

### **Graviditet og amning**

Tag ikke AMMONAPS, hvis du er gravid, da denne medicin kan skade det ufødte barn. Hvis du er kvinde, og du kan blive gravid, skal du bruge en sikker form for svangerskabsforebyggelse under behandlingen med AMMONAPS.

Tag ikke AMMONAPS, hvis du ammer, da denne medicin kan passere over i modermælken og skade dit barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er ikke lavet undersøgelser af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **AMMONAPS indeholder natrium, hvor advarsel er påkrævet**

Én lille hvid ske med AMMONAPS granulat indeholder 149 mg natrium.

Én mellemstor gul ske med AMMONAPS granulat indeholder 408 mg natrium.

Én stor blå ske med AMMONAPS granulat indeholder 1200 mg natrium.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du i en længere periode skal tage 2 eller flere små hvide skeer eller 1 eller flere mellemstore gule skeer eller store blå skeer dagligt, især hvis du er blevet rådet til at følge en diæt, der har et lavt indhold af salt (natrium).

## **3. Sådan skal du tage AMMONAPS**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

### **Dosering**

Den daglige dosis AMMONAPS beregnes på baggrund af din proteinbalance, kost og legemsvægt eller legemsoverflade. Du skal regelmæssigt have taget blodprøver for at finde den rigtige daglige dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor meget granulat du skal tage.

### **Indgivelsesmåde**

Du skal tage AMMONAPS i ligeligt inddelte doser gennem munden, gennem en gastrostomi (en sonde, som går gennem maveskindet direkte ind i mavesækken) eller gennem en nasogastrisk sonde (en sonde, som går gennem næsen til mavesækken).

AMMONAPS skal tages sammen med en særlig lavproteindiæt.

Du skal tage AMMONAPS sammen med hvert måltid eller madning. Dette kan for små børn være 4 til 6 gange om dagen.

Sådan afmåles dosis:

- Ryst flasken let, før den åbnes
- Brug den rigtige ske til at dosere følgende mængde af AMMONAPS, 1,2 g = lille hvid ske; 3,3 g = mellemstor gul ske og 9,7 g = stor blå ske
- Tag en skefuld med top af granulatet ud af flasken
- Stryg en flad overflade, fx den flade side af en kniv, over toppen af skeen for at fjerne overskydende granulat
- Det granulat, der er tilbage i skeen, er en skefuld
- Tag det rigtige antal skefulde granulat fra flasken

*Ved indtagelse gennem munden*

Bland den opmålte dosis med fast føde (fx kartoffelmos eller æblemos) eller flydende føde (fx vand, æblejuice, appelsinjuice eller proteinfri modermælkserstatning) og tag det straks, efter det er blandet.

*Patienter med gastrostomi eller nasogastrisk sonde*

Bland granulatet med vand, indtil der ikke er noget tørt granulat tilbage (omrøring i opløsningen hjælper til at opløse granulatet). Når granulatet er opløst i vandet, opnås en mælkehvid væske. Tag opløsningen, straks efter at den er blandet.

Du vil hele livet skulle have behandling og følge en særlig kostplan, medmindre du får foretaget en vellykket levertransplantation.

#### **Hvis du har taget for meget AMMONAPS**

Patienter, der har taget meget store doser AMMONAPS, oplever:

- søvnighed, træthed, svimmelhed og mindre hyppigt forvirring
- hovedpine
- smagsforstyrrelser
- nedsat hørelse
- desorientering
- svækket hukommelse
- forværring af eksisterende neurologiske tilstande.

Hvis du oplever et af de nævnte symptomer, bør du straks kontakte din læge eller skadestuen på nærmeste hospital for at få understøttende behandling.

#### **Hvis du har glemt at tage AMMONAPS**

Du skal tage en dosis så hurtigt som muligt sammen med dit næste måltid. Der skal være mindst 3 timer mellem to doser. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af mulige bivirkninger er anført herunder:

Meget almindelig: Forekommer hos mere end 1 bruger ud af 10  
Almindelig: Rammer fra 1 til 10 brugere ud af 100  
Ikke almindelig: Rammer fra 1 til 10 brugere ud af 1000  
Sjælden: Rammer fra 1 til 10 brugere ud af 10.000  
Meget sjælden: Rammer færre end 1 bruger ud af 10.000  
Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data

**Meget almindelige bivirkninger:** uregelmæssige menstruationer og ophør af menstruationer. Hvis du er seksuelt aktiv, og dine menstruationer standser helt, må du ikke antage, at det skyldes AMMONAPS. Fortæl det til din læge, hvis dette sker, da menstruationsophøret kan skyldes, at du er gravid (se afsnittet herover om graviditet og amning).

**Almindelige bivirkninger:** ændringer i antallet af blodlegemer (røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader), nedsat appetit, depression, irritabilitet, hovedpine, besvimelse, væskeophobning (hævelse), smagsforstyrrelser, mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, unormal kropslugt, udslæt, unormal nyrefunktion, vægtstigning, ændrede resultater af laboratorieanalyser.

**Ikke almindelige bivirkninger:** mangel på røde blodlegemer som følge af knoglemarvsundertrykkelse, blå mærker, ændret hjerterytme, blødning fra endetarmen, maveirritation, mavesår, betændelse i bugspytkirtlen.

Ved vedvarende opkastninger skal du straks kontakte din læge.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke AMMONAPS efter den udløbsdato, der står på pakningen og flaskeetiketten efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **AMMONAPS indeholder:**

- Aktivt stof: natriumphenylbutyrat.  
Ét gram AMMONAPS granulat indeholder 940 mg natriumphenylbutyrat.
- Øvrige indholdsstoffer: calciumstearat og kolloid vandfri silica.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

AMMONAPS granulat er off-white.

Granulatet er pakket i plastflasker med børnesikret låg. Hver flaske indeholder 266 g eller 532 g granulat. Tre skefulde (én lille hvid ske, én mellemstor gul ske og én stor blå ske) er vedlagt til afmåling af din daglige dosis.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

**Fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om AMMONAPS på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>