

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMMONAPS 500 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di fenilbutirrato sodico.

Ogni compressa di AMMONAPS contiene 62 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Le compresse sono di colore biancastro, ovali e incise con la sigla "UCY 500".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AMMONAPS è indicato come terapia adiuvante nel trattamento di lunga durata dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica.

È indicato per tutti i pazienti con *comparsa neonatale* (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). È indicato anche in pazienti con *manifestazione tardiva* della malattia (carenza enzimatica parziale, che si presenta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento a base di AMMONAPS deve essere seguito sotto il controllo di un medico esperto nella cura di disturbi del ciclo dell'urea.

L'uso delle compresse di AMMONAPS è indicato per adulti e bambini che sono in grado di inghiottirle.

AMMONAPS è disponibile anche in forma di granulato, per l'uso nei neonati, bambini che non sono in grado di inghiottire le compresse o in pazienti con disfagia.

La dose giornaliera deve essere adeguata individualmente in base al grado di tolleranza alle proteine del paziente e all'assunzione proteica giornaliera nella dieta, necessaria per facilitare la crescita e lo sviluppo.

Nella pratica clinica la dose usuale totale giornaliera di fenilbutirrato sodico è di:

- 450-600 mg/kg/giorno in bambini di peso inferiore ai 20 kg
- 9,9-13,0 g/m² al giorno in bambini di peso superiore ai 20 kg, adolescenti e adulti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi che superano i 20 g al giorno (40 compresse) non sono ancora state stabilite.

Monitoraggio terapeutico: i livelli plasmatici di ammoniaca, arginina, amminoacidi essenziali (in special modo amminoacidi a catena ramificata), carnitina e proteine sieriche devono essere mantenuti entro i limiti normali. La glutamina plasmatica deve essere mantenuta a livelli inferiori a 1000 µmol/l.

Trattamento nutritivo: AMMONAPS deve essere associato ad una dieta a restrizione proteica e, in alcuni casi, con l'integrazione di aminoacidi essenziali e carnitina.

Ai pazienti a cui è stata diagnosticata una forma a insorgenza *neonatale* di carenza di sintetasi carbamilfosfatica o di transcarbamilasi dell'ornitina deve essere somministrata citrullina o arginina ad una dose di 0,17 g/kg/giorno o di 3,8 g/m²/giorno.

Ai pazienti a cui è stato diagnosticato un deficit di sintetasi arginino-succinica si consiglia di somministrare arginina a una dose di 0,4-0,7 g/kg/giorno o di 8,8-15,4 g/m²/giorno.

Qualora sia indicata una supplementazione calorica, si raccomanda un prodotto non proteico.

La dose totale giornaliera di AMMONAPS deve essere suddivisa in parti uguali e presa ad ogni pasto (ad esempio, tre volte al giorno). Le compresse vanno assunte con un'abbondante quantità di acqua.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza.
- Allattamento.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le compresse di AMMONAPS non devono essere usate in pazienti con disfagia, a causa del potenziale rischio di ulcerazione esofagea nel caso in cui le compresse non arrivino immediatamente allo stomaco.

Ogni compressa di AMMONAPS contiene 62 mg (2,7 mmol) di sodio, corrispondenti a 2,5 g (108 mmol) di sodio per 20 g di fenilbutirrato sodico, che rappresenta la dose massima giornaliera. AMMONAPS deve quindi essere usato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o grave insufficienza renale, come pure in condizioni cliniche in cui si riscontri ritenzione di sodio con edema.

Poiché il metabolismo e l'escrezione del fenilbutirrato sodico interessano il fegato e i reni, AMMONAPS deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale.

I livelli sierici di potassio devono essere monitorati durante la terapia, dal momento che l'escrezione renale di fenilacetilglutamina può indurre la perdita di potassio per via urinaria.

Anche in corso di terapia, l'encefalopatia acuta da iperammoniemia può presentarsi in diversi pazienti.

AMMONAPS non è raccomandato per il trattamento dell'iperammoniemia acuta, che è un'emergenza medica.

Per i bambini che non sono in grado di deglutire le compresse, si consiglia di utilizzare AMMONAPS granulato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di probenecid può influenzare l'escrezione renale del prodotto di coniugazione del fenilbutirrato sodico.

Da alcune pubblicazioni è emerso che aloperidolo e valproato indurrebbero iperammoniemia. I corticosteroidi possono causare la dissociazione delle proteine dell'organismo e quindi aumentare i livelli di ammoniaca nel plasma. Si consiglia di controllare più frequentemente i livelli di ammoniaca nel plasma quando si devono usare questi farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale in donne in gravidanza non è stata stabilita. Studi su animali da laboratorio hanno rivelato fenomeni di tossicità riproduttiva, vale a dire effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto. L'esposizione prenatale di neonati di ratto al fenilacetato (il metabolita attivo del fenilbutirrato) ha causato lesioni nelle cellule cortico-piramidali; le spine dendritiche erano più lunghe e sottili del normale e meno numerose. La significatività di questi dati per le donne in gravidanza non è nota, pertanto l'uso di AMMONAPS durante la gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Allattamento

In seguito alla somministrazione per via sottocutanea di elevate dosi di fenilacetato (190-474 mg/kg) a neonati di ratto, si sono osservate una diminuita proliferazione e una maggiore perdita di neuroni, nonché una riduzione della mielina del SNC. La maturazione delle sinapsi cerebrali è stata ritardata ed è stato ridotto il numero delle terminazioni nervose cerebrali funzionanti, ostacolando in tal modo lo sviluppo cerebrale. Non è ancora stato stabilito se il fenilacetato venga escreto nel latte umano, per cui l'uso di AMMONAPS è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle sperimentazioni cliniche con AMMONAPS, il 56% dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso e il 78% di questi eventi avversi è stato considerato non correlato ad AMMONAPS.

Le reazioni avverse hanno interessato principalmente l'apparato riproduttivo e gastrointestinale. Queste reazioni avverse sono elencate nella tabella sottostante, per classificazione sistemica-organica e per frequenza. La frequenza è definita in questo modo: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non stimabile in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, trombocitosi.

Non comune: anemia aplastica, ecchimosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: acidosi metabolica, alcalosi, diminuzione dell'appetito.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, irritabilità.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sincope, mal di testa.

Patologie cardiache

Comune: edema.

Non comune: aritmia.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, disgeusia.

Non comune: pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale, gastrite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, odore anomalo della cute.

Patologie renali e urinarie

Comune: acidosi tubolare renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: amenorrea, mestruazioni irregolari.

Esami diagnostici

Comune: Diminuzione nel sangue del potassio, dell'albumina, delle proteine totali e del fosfato. Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina, dell'acido urico, del cloruro, del fosfato e del sodio. Aumento ponderale.

Un probabile caso di reazione tossica ad AMMONAPS (450 mg/kg/giorno) è stato segnalato in una paziente anoressica di 18 anni, che aveva sviluppato un'encefalopatia metabolica associata ad acidosi lattica, grave ipokaliemia, pancitopenia, neuropatia periferica e pancreatite. La paziente si è ripresa dopo la riduzione della dose, eccetto per episodi ricorrenti di pancreatite che hanno indotto infine alla sospensione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Le segnalazioni delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Un caso di overdose si è verificato in un bambino di 5 mesi con una singola dose accidentale di 10 g (1370 mg/kg). Il paziente ha sviluppato diarrea, irritabilità e acidosi metabolica con ipokaliemia. Il paziente si è ripreso 48 ore dopo il trattamento sintomatico.

Questi sintomi sono coerenti con l'accumulo di fenilacetato, con il quale si è osservata una neurotossicità limitante la dose se somministrato per endovena a dosi fino a 400 mg/kg/giorno. Le manifestazioni di neurotossicità sono state in predominanza sonnolenza, astenia e sensazione di testa leggera. Manifestazioni meno frequenti sono state stato confusionale, cefalea, disgeusia, ipoacusia, disorientamento, problemi di memoria ed esacerbazione di una neuropatia preesistente.

In caso di sovradosaggio, interrompere il trattamento e istituire misure di sostegno.

Possono essere utili l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vari prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16A X03.

Il fenilbutirrato sodico è un profarmaco che viene rapidamente metabolizzato in fenilacetato. Il fenilacetato è un composto metabolicamente attivo che si combina con la glutamina per acetilazione per formare fenilacetilglutamina che viene poi escreta dai reni. A livello molare, la fenilacetilglutamina si può paragonare all'urea (ognuna di esse contiene 2 moli di azoto), pertanto la fenilacetilglutamina fornisce una via alternativa per la escrezione dell'azoto di scarto. Sulla base di studi dell'escrezione della fenilacetilglutamina in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, è possibile stimare che per ogni grammo di fenilbutirrato sodico somministrato si producono tra 0,12 e 0,15 g di azoto. Di conseguenza il fenilbutirrato sodico riduce gli alti livelli di ammoniaca e di glutamina nel

plasma in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea. È importante che la diagnosi sia precoce e che il trattamento venga iniziato immediatamente per migliorare la sopravvivenza e l'outcome clinico.

Nel passato, la *comparsa neonatale* di disturbi del ciclo dell'urea era quasi sempre letale entro il primo anno di vita, anche se trattata con dialisi peritoneale e con somministrazione di aminoacidi essenziali o di loro analoghi privi di azoto. Con l'emodialisi, l'uso di percorsi alternativi per l'escrezione dell'azoto di scarto (fenilbutirrato sodico, benzoato sodico e fenilacetato sodico), la limitazione dell'apporto proteico nella dieta e, in alcuni casi, l'aggiunta di integratori di aminoacidi essenziali, il tasso di sopravvivenza dei neonati con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea dopo la nascita (tuttavia entro il primo mese di vita) è aumentato a quasi l'80 %, con la maggioranza dei decessi dovuta ad un episodio di encefalopatia iperammonica acuta. I pazienti affetti da malattia a insorgenza neonatale presentavano un'elevata incidenza di ritardo mentale.

Nei pazienti con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea durante la gravidanza e trattati prima dell'insorgenza di un episodio di encefalopatia iperammonica, la sopravvivenza era del 100%, ma anche tra questi pazienti molti manifestavano successivamente carenze cognitive o altri deficit neurologici.

Nei pazienti con *carenze ad insorgenza tardiva*, comprese le femmine eterozigote per carenza di transcarbamilasi dell'ornitina che avevano superato un episodio di encefalopatia iperammonica ed erano state poi trattate per lungo tempo con una limitazione dell'apporto proteico nella dieta e con fenilbutirrato sodico, il tasso di sopravvivenza è stato del 98%. La maggioranza di questi pazienti presentava un QI ad un livello da medio a medio-basso/borderline di ritardo mentale. Le loro capacità cognitive sono rimaste relativamente stabili durante la terapia con fenilbutirrato.

In genere, non ci si può aspettare alcuna inversione delle carenze neurologiche preesistenti con il trattamento e in alcuni pazienti il deterioramento neurologico può anche continuare.

Il trattamento con AMMONAPS può essere necessario per tutta la vita, a meno che non si scelga una procedura di trapianto epatico ortotopico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È noto che il fenilbutirrato viene ossidato a fenilacetato, che si coniuga enzimaticamente alla glutamina per formare fenilacetilglutamina nel fegato e nei reni. Il fenilacetato viene anche idrolizzato dalle esterasi epatiche ed ematiche.

Le concentrazioni di fenilbutirrato e dei suoi metaboliti nel plasma e nell'urina sono state misurate in adulti normali tenuti a digiuno dopo aver ricevuto una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico e in pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea, emoglobinopatie e cirrosi, ai quali sono state somministrate una sola o ripetute dosi orali fino a 20 g/giorno (studi non controllati). L'eliminazione del fenilbutirrato e dei suoi metaboliti è stata anche studiata in malati di cancro dopo una trasfusione endovenosa di fenilbutirrato sodico (fino a 2 g/m²) o di fenilacetato.

Assorbimento

Il fenilbutirrato assunto a digiuno viene assorbito rapidamente. Dopo l'assunzione di una sola dose di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di compresse, i livelli misurabili di fenilbutirrato nel plasma sono rilevabili già 15 minuti dopo la somministrazione. Il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima è di 1,35 ore e la concentrazione media è di 218 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia di 0,8 ore.

Non si conoscono gli effetti del cibo sull'assorbimento.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del fenilbutirrato è di 0,2 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di compresse, già a 30 e 60 minuti dalla somministrazione si riscontrano livelli plasmatici misurabili rispettivamente di fenilacetato e fenilacetilglutamina. Il tempo medio alla massima concentrazione è rispettivamente di 3,74 e 3,43 ore e la concentrazione media è rispettivamente di 48,5 e 68,5 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia rispettivamente di 1,2 e 2,4 ore.

Studi con elevate dosi per via endovenosa di fenilacetato hanno mostrato una farmacocinetica non lineare, caratterizzata da metabolizzazione saturabile in fenilacetilglutamina. La somministrazione ripetuta con fenilacetato ha mostrato evidenza di un'induzione della clearance.

Nella maggioranza dei pazienti con disturbi del ciclo dell'urea o emoglobinopatie che hanno ricevuto varie dosi di fenilbutirrato (da 300-650 mg/kg/giorno fino a 20 g/giorno) non è stato possibile misurare alcun livello plasmatico di fenilacetato dopo il digiuno notturno. Nei pazienti con insufficienza epatica, la conversione del fenilacetato in fenilacetilglutamina può risultare relativamente più lenta. Tre pazienti affetti da cirrosi (su 6) che hanno ricevuto una somministrazione ripetuta per via orale di fenilbutirrato sodico (20 g/giorno in tre dosi), il terzo giorno hanno evidenziato elevati livelli plasmatici di fenilacetato che erano cinque volte maggiori di quelli raggiunti dopo la prima dose.

In volontari normali si sono riscontrate differenze tra i sessi nei parametri farmacocinetici di fenilbutirrato e fenilacetato (AUC e C_{max} all'incirca maggiori del 30 - 50 % nelle donne) ma non di fenilacetilglutamina. Questo fenomeno può essere dovuto alla lipofilia del fenilbutirrato di sodio e alle conseguenti differenze del volume della distribuzione.

Eliminazione

Circa l'80 - 100% del farmaco viene escreto dai reni nelle 24 ore come prodotto coniugato, fenilacetilglutamina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fenilbutirrato di sodio è risultato negativo in 2 test di mutagenesi, vale a dire il test di Ames e il test micronucleare. I risultati del test di Ames indicano che il fenilbutirrato sodico non induce effetti mutageni con o senza attivazione metabolica.

I risultati del test micronucleare non hanno mostrato effetti clastogenici del fenilbutirrato sodico nei ratti trattati a livelli tossici o non tossici (esaminati 24 e 48 ore dopo una singola somministrazione per via orale di una dose compresa tra 878 e 2800 mg/kg). Non sono ancora stati effettuati studi per valutare il potenziale cancerogeno e la tossicità riproduttiva del fenilbutirrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE, con tappi a prova di bambino, contenenti 250 o 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stoccolma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/12/1999
Data dell'ultimo rinnovo: 08/12/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMMONAPS 940 mg/g di granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di granuli contiene 940 mg di fenilbutirrato sodico

Un misurino piccolo di granulato di AMMONAPS contiene 149 mg di sodio.

Un misurino medio di granulato di AMMONAPS contiene 408 mg di sodio.

Un misurino grande di granulato di AMMONAPS contiene 1200 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Il granulato è di colore biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AMMONAPS è indicato come terapia adiuvante nel trattamento di lunga durata dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica.

È indicato per tutti i pazienti con comparsa *neonatale* (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). È indicato anche in pazienti con manifestazione *tardiva* della malattia (carenza enzimatica parziale, che si presenta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento a base di AMMONAPS deve essere seguito sotto il controllo di un medico esperto nella cura di disturbi del ciclo dell'urea.

Il granulato di AMMONAPS deve essere somministrato per via orale (a neonati e bambini che non sono in grado di inghiottire le compresse e a pazienti con disfagia) oppure mediante gastrostomia o un sondino nasogastrico.

La dose giornaliera deve essere adeguata individualmente in base al grado di tolleranza alle proteine del paziente e all'assunzione proteica giornaliera nella dieta, necessaria per facilitare la crescita e lo sviluppo.

Nella pratica clinica la dose usuale totale giornaliera di fenilbutirrato sodico è di:

- 450-600 mg/kg/giorno in bambini di peso inferiore ai 20 kg
- 9,9-13,0 g/m² al giorno in bambini di peso superiore ai 20 kg, adolescenti e adulti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi che superano i 20 g al giorno non sono ancora state stabilite.

Monitoraggio terapeutico: i livelli plasmatici di ammoniaca, arginina, amminoacidi essenziali (in special modo amminoacidi a catena ramificata), carnitina e proteine sieriche devono essere mantenuti entro i limiti normali. La glutamina plasmatica deve essere mantenuta a livelli inferiori a 1000 µmol/l.

Trattamento nutritivo: AMMONAPS deve essere associato ad una dieta a restrizione proteica e, in alcuni casi, con l'integrazione di aminoacidi essenziali e carnitina.

Ai pazienti a cui è stata diagnosticata una forma a insorgenza *neonatale* di carenza di sintetasi carbamilfosfatica o di transcarbamilasi dell'ornitina deve essere somministrata citrullina o arginina ad una dose di 0,17 g/kg/giorno o di 3,8 g/m²/giorno.

Ai pazienti a cui è stato diagnosticato un deficit di sintetasi arginino-succinica si consiglia di somministrare arginina a una dose di 0,4-0,7 g/kg/giorno o di 8,8-15,4 g/m²/giorno.

Qualora sia indicata una supplementazione calorica, si raccomanda un prodotto non proteico.

La dose totale giornaliera deve essere suddivisa in parti uguali e presa ad ogni pasto o poppata (ad esempio, 4-6 volte al giorno per i bambini piccoli). Se assunto per via orale, il granulato deve essere mescolato con cibi solidi (come pure di patate o salsa di mele) o cibi liquidi (come acqua, succo di mela, succo di arancia o alimenti per lattanti privi di proteine).

Sono forniti tre misurini per somministrare 1,2 g, 3,3 g o 9,7 g di fenilbutirrato sodico. Agitare leggermente il flacone prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza.
- Allattamento.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il granulato di AMMONAPS contiene 124 mg (5,4 mmol) di sodio per grammo di fenilbutirrato sodico, corrispondenti a 2,5 g (108 mmol) di sodio per 20 g di fenilbutirrato sodico, che rappresenta la dose massima giornaliera. AMMONAPS deve quindi essere usato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o grave insufficienza renale, come pure in condizioni cliniche in cui si riscontri ritenzione di sodio con edema.

Poiché il metabolismo e l'escrezione del fenilbutirrato sodico interessano il fegato e i reni, AMMONAPS deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale.

I livelli sierici di potassio devono essere monitorati durante la terapia, dal momento che l'escrezione renale di fenilacetilglutamina può indurre la perdita di potassio per via urinaria.

Anche in corso di terapia, l'encefalopatia acuta da iperammoniemia può presentarsi in diversi pazienti.

AMMONAPS non è raccomandato per il trattamento dell'iperammoniemia acuta, che è un'emergenza medica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di probenecid può influenzare l'escrezione renale del prodotto di coniugazione del fenilbutirrato sodico.

Da alcune pubblicazioni è emerso che aloperidolo e valproato indurrebbero iperammoniemia. I corticosteroidi possono causare la dissociazione delle proteine dell'organismo e quindi aumentare i livelli di ammoniaca nel plasma. Si consiglia di controllare più frequentemente i livelli di ammoniaca nel plasma quando si devono usare questi farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

la sicurezza d'uso di questo medicinale in donne in gravidanza non è stata stabilita. Studi su animali da laboratorio hanno rivelato fenomeni di tossicità riproduttiva, vale a dire effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto. L'esposizione prenatale di neonati di ratto al fenilacetato (il metabolita attivo del fenilbutirrato) ha causato lesioni nelle cellule cortico-piramidali; le spine dendritiche erano più lunghe e sottili del normale e meno numerose. La significatività di questi dati per le donne in gravidanza non è nota, pertanto l'uso di AMMONAPS durante la gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Allattamento

In seguito alla somministrazione per via sottocutanea di elevate dosi di fenilacetato (190-474 mg/kg) a neonati di ratto, si sono osservate una diminuita proliferazione e una maggiore perdita di neuroni, nonché una riduzione della mielina del SNC. La maturazione delle sinapsi cerebrali è stata ritardata ed è stato ridotto il numero delle terminazioni nervose cerebrali funzionanti, ostacolando in tal modo lo sviluppo cerebrale. Non è ancora stato stabilito se il fenilacetato venga escreto nel latte umano, per cui l'uso di AMMONAPS è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle sperimentazioni cliniche con AMMONAPS, il 56 % dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso e il 78 % di questi eventi avversi è stato considerato non correlato ad AMMONAPS.

Le reazioni avverse hanno interessato principalmente l'apparato riproduttivo e gastrointestinale. Queste reazioni avverse sono elencate nella tabella sottostante, per classificazione sistemica-organica e per frequenza. La frequenza è definita in questo modo: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non stimabile in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, trombocitosi.

Non comune: anemia aplastica, ecchimosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: acidosi metabolica, alcalosi, diminuzione dell'appetito.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, irritabilità.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sincope, mal di testa.

Patologie cardiache

Comune: edema.

Non comune: aritmia.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, disgeusia.

Non comune: pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale, gastrite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, odore anomalo della cute.

Patologie renali e urinarie

Comune: acidosi tubolare renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: amenorrea, mestruazioni irregolari.

Esami diagnostici

Comune: diminuzione nel sangue del potassio, dell'albumina, delle proteine totali e del fosfato. Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina, dell'acido urico, del cloruro, del fosfato e del sodio. Aumento ponderale.

Un probabile caso di reazione tossica ad AMMONAPS (450 mg/kg/giorno) è stato segnalato in una paziente anoressica di 18 anni, che aveva sviluppato un'encefalopatia metabolica associata ad acidosi lattica, grave ipokaliemia, pancitopenia, neuropatia periferica e pancreatite. La paziente si è ripresa dopo la riduzione della dose, eccetto per episodi ricorrenti di pancreatite che hanno indotto infine alla sospensione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Le segnalazioni delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Un caso di overdose si è verificato in un bambino di 5 mesi con una singola dose accidentale di 10 g (1370 mg/kg). Il paziente ha sviluppato diarrea, irritabilità e acidosi metabolica con ipokaliemia. Il paziente si è ripreso 48 ore dopo il trattamento sintomatico.

Questi sintomi sono coerenti con l'accumulo di fenilacetato, con il quale si è osservata una neurotossicità limitante la dose se somministrato per endovena a dosi fino a 400 mg/kg/giorno. Le manifestazioni di neurotossicità sono state in predominanza sonnolenza, astenia e sensazione di testa leggera. Manifestazioni meno frequenti sono state stato confusionale, cefalea, disgeusia, ipoacusia, disorientamento, problemi di memoria ed esacerbazione di una neuropatia preesistente.

In caso di sovradosaggio, interrompere il trattamento e istituire misure di sostegno.

Possono essere utili l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vari prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16A X03.

Il fenilbutirrato sodico è un profarmaco che viene rapidamente metabolizzato in fenilacetato. Il fenilacetato è un composto metabolicamente attivo che si combina con la glutamina per acetilazione per formare fenilacetilglutamina che viene poi escreta dai reni. A livello molare, la fenilacetilglutamina si può paragonare all'urea (ognuna di esse contiene 2 moli di azoto), pertanto la fenilacetilglutamina fornisce una via alternativa per la escrezione dell'azoto di scarto. Sulla base di studi dell'escrezione della fenilacetilglutamina in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, è possibile stimare che per ogni grammo di fenilbutirrato sodico somministrato si producono tra 0,12 e 0,15 g di azoto. Di conseguenza il fenilbutirrato sodico riduce gli alti livelli di ammoniaca e di glutamina nel plasma in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea. È importante che la diagnosi sia precoce e che il trattamento venga iniziato immediatamente per migliorare la sopravvivenza e l'outcome clinico.

Nel passato, la *comparsa neonatale* di disturbi del ciclo dell'urea era quasi sempre letale entro il primo anno di vita, anche se trattata con dialisi peritoneale e con somministrazione di aminoacidi essenziali o di loro analoghi privi di azoto. Con l'emodialisi, l'uso di percorsi alternativi per l'escrezione dell'azoto di scarto (fenilbutirrato sodico, benzoato sodico e fenilacetato sodico), la limitazione dell'apporto proteico nella dieta e, in alcuni casi, l'aggiunta di integratori di aminoacidi essenziali, il tasso di sopravvivenza dei neonati con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea dopo la nascita (tuttavia entro il primo mese di vita) è aumentato a quasi l'80 %, con la maggioranza dei decessi dovuta ad un episodio di encefalopatia iperammonica acuta. I pazienti affetti da malattia a insorgenza neonatale presentavano un'elevata incidenza di ritardo mentale.

Nei pazienti con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea durante la gravidanza e trattati prima dell'insorgenza di un episodio di encefalopatia iperammonica, la sopravvivenza era del 100%, ma anche tra questi pazienti molti manifestavano successivamente carenze cognitive o altri deficit neurologici.

Nei pazienti con carenze ad *insorgenza tardiva*, comprese le femmine eterozigote per carenza di transcarbamilasi dell'ornitina che avevano superato un episodio di encefalopatia iperammonica ed erano state poi trattate per lungo tempo con una limitazione dell'apporto proteico nella dieta e con fenilbutirrato sodico, il tasso di sopravvivenza è stato del 98%. La maggioranza di questi pazienti presentava un QI ad un livello da medio a medio-basso/borderline di ritardo mentale. Le loro capacità cognitive sono rimaste relativamente stabili durante la terapia con fenilbutirrato.

In genere, non ci si può aspettare alcuna inversione delle carenze neurologiche preesistenti con il trattamento e in alcuni pazienti il deterioramento neurologico può anche continuare.

Il trattamento con AMMONAPS può essere necessario per tutta la vita, a meno che non si scelga una procedura di trapianto epatico ortotopico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È noto che il fenilbutirrato viene ossidato a fenilacetato, che si coniuga enzimaticamente alla glutamina per formare fenilacetilglutamina nel fegato e nei reni. Il fenilacetato viene anche idrolizzato dalle esterasi epatiche ed ematiche.

Le concentrazioni di fenilbutirrato e dei suoi metaboliti nel plasma e nell'urina sono state misurate in adulti normali tenuti a digiuno dopo aver ricevuto una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico e in pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea, emoglobinopatie e cirrosi, ai quali sono state somministrate una sola o ripetute dosi orali fino a 20 g/giorno (studi non controllati). L'eliminazione del fenilbutirrato e dei suoi metaboliti è stata anche studiata in malati di cancro dopo una trasfusione endovenosa di fenilbutirrato sodico (fino a 2 g/m²) o di fenilacetato.

Assorbimento

Il fenilbutirrato assunto a digiuno viene assorbito rapidamente. Dopo l'assunzione di una dose di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di granulato, i livelli misurabili di fenilbutirrato nel plasma sono rilevabili già 15 minuti dopo la somministrazione. Il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima è di 1 ora e la concentrazione media è di 195 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia di 0,8 ore.

Non si conoscono gli effetti del cibo sull'assorbimento.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del fenilbutirrato è di 0,2 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico in forma di granulato, già a 30 e 60 minuti dalla somministrazione si riscontrano livelli plasmatici misurabili rispettivamente di fenilacetato e fenilacetilglutamina. Il tempo medio alla massima concentrazione è rispettivamente di 3,55 ore e di

3,23 ore e la concentrazione media è rispettivamente di 45,3 e 62,8 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia rispettivamente di 1,3 ore e di 2,4 ore.

Studi con elevate dosi per via endovenosa di fenilacetato hanno mostrato una farmacocinetica non lineare, caratterizzata da metabolizzazione saturabile in fenilacetilglutamina. La somministrazione ripetuta con fenilacetato ha mostrato evidenza di un'induzione della clearance.

Nella maggioranza dei pazienti con disturbi del ciclo dell'urea o emoglobinopatie che hanno ricevuto varie dosi di fenilbutirrato (da 300-650 mg/kg/giorno fino a 20 g/giorno) non è stato possibile misurare alcun livello plasmatico di fenilacetato dopo il digiuno notturno. Nei pazienti con insufficienza epatica, la conversione del fenilacetato in fenilacetilglutamina può risultare relativamente più lenta. Tre pazienti affetti da cirrosi (su 6) che hanno ricevuto una somministrazione ripetuta per via orale di fenilbutirrato sodico (20 g/giorno in tre dosi), il terzo giorno hanno evidenziato elevati livelli plasmatici di fenilacetato che erano cinque volte maggiori di quelli raggiunti dopo la prima dose.

In volontari normali si sono riscontrate differenze tra i sessi nei parametri farmacocinetici di fenilbutirrato e fenilacetato (AUC e C_{max} all'incirca maggiori del 30-50 % nelle donne) ma non di fenilacetilglutamina. Questo fenomeno può essere dovuto alla lipofilia del fenilbutirrato di sodio e alle conseguenti differenze del volume della distribuzione.

Eliminazione

Circa l'80-100% del farmaco viene escreto dai reni nelle 24 ore come prodotto coniugato, fenilacetilglutamina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fenilbutirrato di sodio è risultato negativo in 2 test di mutagenesi, vale a dire il test di Ames e il test micronucleare. I risultati del test di Ames indicano che il fenilbutirrato sodico non induce effetti mutageni con o senza attivazione metabolica.

I risultati del test micronucleare non hanno mostrato effetti clastogenici del fenilbutirrato sodico nei ratti trattati a livelli tossici o non tossici (esaminati 24 e 48 ore dopo una singola somministrazione per via orale di una dose compresa tra 878 e 2800 mg/kg). Non sono ancora stati effettuati studi per valutare il potenziale cancerogeno e la tossicità riproduttiva del fenilbutirrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio stearato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE, con tappi a prova di bambino, contenenti 266 g o 532 g di granulato.
Vengono forniti tre misurini con capacità diversa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si raccomanda di riempire completamente il misurino nel flacone e di pareggiarlo con una superficie piatta, come ad esempio la lama di un coltello. In tal modo si ottengono le dosi seguenti: misurino piccolo 1,2 g, misurino medio 3,3 g e misurino grande 9,7 g di fenilbutirrato sodico.

Se un paziente necessita della somministrazione per intubazione, è possibile ricostituire AMMONAPS in acqua prima dell'uso (la solubilità del fenilbutirrato sodico è di 5 g in 10 ml di acqua). Si noti che il granulato così ricostituito in genere produce una sospensione bianca lattiginosa.

Se il granulato di AMMONAPS deve essere aggiunto a cibo, liquidi o acqua, è importante che il medicinale venga assunto immediatamente dopo la miscelazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stoccolma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/12/1999
Data dell'ultimo rinnovo: 08/12/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

- Bioglan AB, Borrgatan 31, SE-211 24 Malmö, Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di AMMONAPS deve fornire entro il 30 giugno 2018 le prove che il processo di produzione è conforme con i requisiti della Direttiva 2003/94/CE della Commissione (modificata) relativa ai principi e alle norme di buona pratica di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice, GMP*), come riportato nell'articolo 8(3) della Direttiva 2001/83/CE.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.