

Ammonaps[®]

R F

Immedica Pharma

Tablett 500 mg

(benvita, ovala tabletter (10,0 x 16,0 mm utan skåra) märkta med UCY 500)

Medel för matsmältning och ämnesomsättning

Aktiv substans:

Natriumfenylbutyrat

ATC-kod:

A16AX03

Läkemedel från Immedica Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 01/10/2022

Indikationer

AMMONAPS är indicerat som adjuvant terapi vid långtidsbehandling av rubbningar i ureaomsättningen, innefattande brist på karbamylfosfatsyntetas, ornitintranskarbamylas eller argininsuccinatsyntetas.

Det är indicerat hos alla patienter med *neonatal debut* av bristtillstånd (komplett enzymbrist, som debuterar inom de första 28 levnadsdagarna). Det är också indicerat hos patienter med *sen sjukdomsdebut* (partiell enzymbrist, som debuterar efter första levnadsmånaden), som uppvisar hyperammonemisk encefalopati.

Kontraindikationer

- Graviditet
- Amning
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Dosering

Behandling med AMMONAPS bör övervakas av läkare med särskild erfarenhet av behandling av rubbningar i ureaomsättningen.

Användning av AMMONAPS tabletter är indicerat för vuxna och barn som kan svälja tabletter.

För spädbarn och för barn som inte kan svälja tabletter samt för patienter med dysfagi finns AMMONAPS även som granulat.

Den dagliga dosen bör justeras individuellt efter patientens proteintolerans och behov av dagligt proteinintag för att främja tillväxt och utveckling.

Den vanliga, totala dygnsdosen av natriumfenylbutyrat vid klinisk användning är:

- 450-600 mg/kg/dag till barn med en vikt under 20 kg,

- 9,9-13,0 g/m²/dag till barn med en vikt över 20 kg, ungdomar och vuxna.

Säkerhet och effekt av doser överstigande 20 g per dag (40 tabletter) har inte fastställts.

Behandlingskontroll: Plasmanivåer av ammoniak, arginin, essentiella aminosyror (speciellt aminosyror med grenade kedjor), karnitin och serumproteiner bör hållas inom normalgränserna. Plasmaglutamin bör hållas på nivåer under 1 000 µmol/l.

Nutritionsbehandling: AMMONAPS ska kombineras med proteinreducerad kost och i vissa fall med tillägg av essentiella aminosyror och karnitin.

Citrullin- eller arginintillägg behövs för patienter med *neonatal debut* av karbamylfosfatsyntetas- eller ornitintranskarbamylasbrist med en dos om 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag. Arginintillskott behövs för patienter med diagnostiserad brist på argininsuccinatsyntetas med en dos om 0,4-0,7 g/kg/dag eller 8,8-15,4 g/m²/dag.

Om kaloritillskott är indicerat rekommenderas en proteinfri produkt.

Den totala dygnsdosen bör delas upp i lika stora delar och ges till varje måltid (t.ex. tre gånger per dag). AMMONAPS tabletter bör tas tillsammans med en stor mängd vatten.

Varningar och försiktighet

AMMONAPS tabletter bör inte användas av patienter med dysfagi på grund av en potentiell risk för esofagussår om tabletterna inte snabbt kommer ner i magsäcken.

Detta läkemedel innehåller 62 mg natrium per tablett, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Rekommenderad maximal dygnsdos av detta läkemedel innehåller 2,5 g natrium, vilket motsvarar 124 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Natriumnivån i AMMONAPS räknas som hög. Detta ska särskilt beaktas för de som står på en saltreducerad kost.

AMMONAPS ska därför användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention.

Eftersom metabolism och utsöndring av natriumfenylbutyrat sker via lever och njurar, ska AMMONAPS användas med försiktighet hos patienter med lever- eller njurinsufficiens.

Serumkalium bör övervakas under behandlingen, eftersom renal utsöndring av fenylacetylglutamin kan inducera kaliumförlust via urinen.

Trots behandling kan akut hyperammonemisk encefalopati inträffa hos ett antal patienter.

AMMONAPS rekommenderas inte som behandling vid akut hyperammonemi, vilket är ett akut medicinskt tillstånd.

Om barn inte kan svälja tabletterna, rekommenderas att använda AMMONAPS granulat istället.

Interaktioner

Samtidig tillförsel av probenecid kan påverka den renala utsöndringen av den konjugerade metaboliten av natriumfenylbutyrat.

Rapporter om hyperammonemi inducerad av haloperidol och valproat har publicerats. Kortikosteroider kan orsaka nedbrytning av kroppsprotein och därigenom höja ammoniaknivåerna i plasma. Tätare kontroller av ammoniaknivåerna i plasma rekommenderas när dessa läkemedel måste användas.

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning under graviditet är inte fastställd. Utvärdering av djurexperimentella studier har visat reproduktionstoxicitet, dvs. effekter på embryo- eller fosterutvecklingen. Prenatal exponering av råttfoster för fenylacetat (den aktiva metaboliten av fenylbutyrat) medförde skador i kortikala pyramidala celler. Dendritutskotten var längre och tunnare än normalt och färre till antalet. Betydelsen av dessa data för gravida kvinnor är inte känd. Därför är användning av AMMONAPS under graviditet kontraindicerat (se Kontraindikationer).

Amning

När höga doser av fenylacetat (190–474 mg/kg) gavs subkutant till råttungar observerades minskad proliferation och ökad neuronförlust, liksom en minskning av myelin i CNS. Cerebral synapsmognad försenades och antalet fungerande nervterminaler i storhjärnan reducerades, vilket resulterade i försämrad

hjärntillväxt. Det är inte känt om fenylacetat utsöndras i modersmjölk och därför är användning av AMMONAPS kontraindicerat under amning (se Kontraindikationer).

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder *måste* använda effektiva preventivmedel.

Trafik

Inga studier har utförts.

Biverkningar

I kliniska studier med AMMONAPS, upplevde 56 % av patienterna minst en biverkning och 78 % av dessa biverkningar bedömdes inte vara relaterade till AMMONAPS.

Biverkningarna omfattade främst reproduktionsorganen och magtarmkanalen. Biverkningarna är listade nedan med avseende på organsystem och frekvens. Frekvens definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytos, trombocytos

Mindre vanliga: Aplastisk anemi, ekkymos

Metabolism och nutrition

Vanliga: Metabolisk acidosis, alkalos, minskad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, irritabilitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Synkope, huvudvärk

Hjärtat

Vanliga: Ödem

Mindre vanliga: Arytmi

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, kräkningar, illamående, förstoppning, dysgeusi

Mindre vanliga: Pankreatit, peptiskt sår, rektalblödning, gastrit

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag, onormal hudlukt

Njurar och urinvägar

Vanliga: Renal tubulär acidosis

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Amenorré, oregelbunden menstruation

Undersökningar

Vanliga: Sänkta nivåer i blodet av kalium, albumin, totalprotein och fosfat. Förhöjda nivåer i blodet av alkaliska fosfataser, transaminaser, bilirubin, urinsyra, klorid, fosfat och natrium. Viktökning.

Ett sannolikt fall av toxisk reaktion på AMMONAPS (450 mg/kg/d) rapporterades hos en 18 år gammal anorektisk kvinnlig patient, som utvecklade en metabolisk encefalopati förknippad med

laktacidosis, allvarlig hypokalemi, pancytopeni, perifer neuropati och pankreatit. Hon återhämtade sig efter dosreduktion med undantag för återkommande episoder av pankreatit, vilket till slut ledde till att behandlingen avbröts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Ett fall av överdosering inträffade hos ett fem månader gammalt spädbarn som av misstag fick en singeldos på 10 g (1 370 mg/kg). Patienten utvecklade diarré, irritabilitet och metabolisk acidosis med hypokalemi. Patienten återhämtade sig inom 48 timmar efter symptomatisk behandling.

Dessa symtom stämmer överens med ackumuleringen av fenylacetat, som visade dosbegränsande neurotoxicitet vid intravenös administrering av doser upp till 400 mg/kg/dag. Symtomen på neurotoxicitet var huvudsakligen somnolens, trötthet och yrsel. Mindre vanliga symtom var förvirring, huvudvärk, dysgeusi, hypakusi, desorientering, försämrat minne och försämring av tidigare neuropati.

I händelse av en överdos skall behandlingen med AMMONAPS avbrytas och stödjande behandling insättas. Hemodialys eller peritonealdialys kan ha gynnsam effekt.

Farmakodynamik

Natriumfenylbutyrat är en prodrug som snabbt metaboliseras till fenylacetat.

Fenylacetat är en metaboliskt aktiv förening som konjugeras med glutamin via acetylering och bildar fenylacetylglutamin som sedan utsöndras via njurarna. Med avseende på molariteten är fenylbutyrat jämförbart med urea (var och en innehåller två mol kväve). Därigenom utgör fenylacetylglutamin ett alternativ för utsöndring av restkväve. Baserat på studier av fenylacetylglutaminutsöndring hos patienter med störningar i ureaomsättningen kan man beräkna att mellan 0,12 och 0,15 g fenylacetylglutaminkväve produceras för varje gram tillfört natriumfenylbutyrat. Härigenom sänker natriumfenylbutyrat förhöjda plasmanivåer av ammoniak och glutamin hos patienter med ureaomsättningsrubbningar. Det är väsentligt att diagnosen ställs tidigt och att behandlingen påbörjas omedelbart för att förbättra överlevnaden och det kliniska utfallet.

Tidigare har rubbning i ureaomsättningen med *neonatal debut* nästan undantagslöst varit dödlig inom det första levnadsåret, även vid behandling med peritonealdialys och essentiella aminosyror eller dess kvävefria analoger. Med hemodialys, användning av alternativa eliminationsvägar för restkväve (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat och natriumfenylacetat), proteinreducerad kost, och, i vissa fall, tillskott av essentiella aminosyror, har överlevnaden hos nyfödda som diagnostiserats efter födelsen (men inom första levnadsmånaden) ökat till nästan

80 %. De flesta dödsfallen förekom under en episod av akut hyperammonemisk encefalopati. Patienter med neonatal debut av sjukdomen hade en hög incidens av mental retardation.

Hos patienter som har diagnostiserats under fostertiden och som har behandlats innan någon episod av hyperammonemisk encefalopati har inträffat var överlevnaden 100 %, men även flertalet av dessa patienter uppvisade kognitiva brister eller andra neurologiska rubbningar.

Hos patienter med *sen debut* av bristtillståndet, inklusive kvinnliga patienter som är heterozygota för ornitintranskarbamylasbrist, vilka har återhämtat sig från hyperammonemisk encefalopati och sedan fått kronisk behandling med natriumfenylbutyrat och proteinreducerad kost var överlevnaden 98 %. Majoriteten av de patienter som testades hade en intelligenskvot som låg i intervallet medel till under medel/på gränsen till utvecklingsstörning. Deras kognitiva förmåga var relativt stabil under pågående fenylbutyratbehandling.

Regress av tidigare neurologiska rubbningar är inte trolig under behandling, och neurologisk försämring kan fortsätta hos vissa patienter.

AMMONAPS kan behövas som livslång behandling om inte ortotopisk levertransplantation genomförs.

Farmakokinetik

Det är känt att fenylbutyrat oxideras till fenylacetat som konjugeras enzymatiskt med glutamin och bildar fenylacetylglutamin i levern och i njurarna. Fenylacetat hydrolyseras även av esteraser i lever och i blod.

Plasma- och urinkoncentrationer av fenylbutyrat och dess metaboliter har bestämts hos fastande friska vuxna försökspersoner efter en engångsdos av 5 g natriumfenylbutyrat och hos patienter med störningar i ureaomsättningen, hemoglobinopatier och cirros som erhållit orala engångsdoser och upprepade doser upp till 20 g/dag (okontrollerade studier). Fördelningen av fenylbutyrat och dess metaboliter har också studerats hos cancerpatienter efter intravenös infusion av natriumfenylbutyrat (upp till 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorption

Fenylbutyrat absorberas snabbt vid fasta. Efter en oral engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat, i tablettform, är mätbara nivåer i plasma påvisbara 15 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration är 1,35 timmar och den genomsnittliga toppkoncentrationen är 218 µg/ml. Halveringstiden för eliminationen beräknas till 0,8 timmar.

Inverkan av föda på absorptionen är okänd.

Distribution

Distributionsvolymen för fenylbutyrat är 0,2 liter/kg.

Metabolism

Efter en engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat i tablettform kan mätbara halter av fenylacetat och fenylacetylglutamin påvisas i plasma 30 respektive 60 minuter efter intag. Den genomsnittliga

tiden till toppkoncentration är 3,74 respektive 3,43 timmar, och den genomsnittliga toppkoncentrationen är 48,5 respektive 68,5 µg/ml. Halveringstiden för elimination beräknades till 1,2 respektive 2,4 timmar.

Studier med höga doser av intravenöst administrerat fenylacetat visade icke-linjär farmakokinetik karaktäriserad av mättnadsbar metabolism av fenylacetat till fenylacetylglutamin. Upprepad dosering med fenylacetat visade tecken på induktion av clearance. Hos majoriteten av patienter med rubbningar i ureaomsättningen eller med hemoglobinopatier, vilka fick olika doser av fenylbutyrat (300-650 mg/kg/dag upp till 20 g/dag), kunde inget fenylacetat i plasma detekteras efter fasta över natten. Omvandlingen av fenylacetat till fenylacetylglutamin kan vara långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion i jämförelse med patienter med normal leverfunktion. Tre cirrospatienter (av 6) som erhöll upprepade orala doser av natriumfenylbutyrat (20 g/dag i tre doser) hade på tredje dagen kvarstående plasmanivåer av fenylacetat, vilka var fem gånger högre än de som uppnåddes efter första dosen.

Hos friska försökspersoner upptäcktes könsskillnader i farmakokinetiska parametrar för fenylbutyrat och fenylacetat (AUC och C_{max} omkring 30-50 % högre hos kvinnor), men inte för fenylacetylglutamin. Detta kan bero på att natriumfenylbutyrat är lipofilt, vilket medför skillnader i distributionsvolym mellan män och kvinnor.

Eliminering

Omkring 80-100 % av läkemedlet utsöndras inom 24 timmar via njurarna som konjugatet fenylacetylglutamin.

Prekliniska uppgifter

Natriumfenylbutyrat gav negativa resultat i 2 mutagenicitetstester, dvs. Ames test och mikronukleustest. Resultaten indikerar att natriumfenylbutyrat inte inducerar några mutagena effekter i Ames test, med eller utan metabolisk aktivering.

Resultaten från mikronukleustestet indikerar att natriumfenylbutyrat inte ansågs ha resulterat i någon klastogen effekt hos råttor som behandlades vid toxiska eller atoxiska dosnivåer (prov tagna 24 och 48 timmar efter en oral singeldos på 878 till 2 800 mg/kg). Carcinogenicitets- och fertilitetsstudier har inte utförts med natriumfenylbutyrat.

Innehåll

Varje tablett innehåller 500 mg natriumfenylbutyrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 2,7 mmol (62 mg) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 500 mg (benvita, ovala tabletter (10,0 x 16,0 mm utan skåra) märkta med UCY 500)

250 tablett(er) flaska, 7254:-, F