

ga
29.05.02r.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АММОНАПС 940 mg/g гранули / AMMONAPS 940mg/g granules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

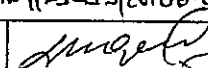
1 g.гранули 940 mg Sodium phenylbutyrate

помощи вещества, виж 6.1

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-5513/20.06.02г.

622/11.06.02



3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

АММОНАПС гранули е показан за помощна терапия при продължителното лечение на нарушения в урейния цикъл, включващи липса на карбамил-фосфатсинтетаза, орнитин-транскарбамилаза или аргинин-сукцинатсинтетаза.

Лекарственият продукт е показан при всички пациенти с ранна изява на заболяването (пълнен ензимен дефицит, изявяващ се в първите 28 дни от живота). Той също така може да се прилага при късна изява на заболяването (частичен ензимен дефицит, проявяващ се след първия месец от живота) при пациенти с анамнеза за хиперамониемична енцефалопатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с АММОНАПС гранули трябва да бъде назначавано от лекар с клиничен опит в терапията на нарушения в урейния цикъл.

Приложението на АММОНАПС гранули е показано при деца, които не могат да поглъщат таблетки, както и при пациенти с гастростомия или назогастрална сонда.

Дневната доза трябва да бъде съобразена индивидуално с дневния прием на белтъчини и поносимостта на пациента към протеини необходими за стимулиране на растежа, и на развитието.

АММОНАПС гранули съдържа натрий, моля прочетете предупрежденията в раздел 4.4

Обичайната дневна доза на натриевия фенилбутират при клинични опити е:

- 450 – 600 мг/кг/дн при деца тежащи под 20 кг
- 9,9 – 13,0 г/м²/дн при деца над 20 кг, подрастващи и възрастни

Не е изследвана ефикасността и безопасността на дози, надвишаващи 20 г/дн (40 таблетки).



Общата дневна доза трябва да бъде разделена на равни количества, приемани по време на всяко хранене (напр. 4-6 пъти дневно при малки деца). Преди приемане гранулите трябва да бъдат смесени с храната (течна или твърда). Лекарството се доставя с три мерителни лъжици, които осигуряват съответно 0.95, 2.9 и 8.6g натриев фенилбутират. Бутилката трябва леко да се разклати преди употреба.

Терапевтичен мониторинг: Плазмените нива на амоняка, аргинина, незаменимите аминокиселини и серумните протеини трябва да бъдат поддържани в нормални граници. Плазменият глутамин не бива да надхвърля стойности от 1,000 $\mu\text{mol/l}$.

Диетологични изисквания: АММОНАПС гранули трябва да бъде съчетан с ограничаване на протеините в диетата и в някои случаи с добавка на незаменими аминокиселини.

Добавката на цитрулин или аргинин в доза 0,17 г/кг/дн или 3,8 г/м²/дн е необходима при пациенти с ранна форма на карбамил-фосфатсинтетазна и орнитин-транскарбамилазна недостатъчност.

Добавката на аргинин в доза 0,4 - 0,7 г/кг/дн или 8,8 - 15,4 г/м²/дн е необходима при пациенти с аргинин-сукцинатсинтетазна недостатъчност.

Когато е необходима добавка под формата на енергия, се препоръчва продукт без белтъчини.

4.3 Противопоказания

- Бременност
- Кърмене
- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някои от помощните вещества

4.7 Предупреждения и предпазни мерки при употреба

Един грам АММОНАПС гранули съдържа 124 мг или 5,4 ммол натрий, съответстващ на 2,5 г или 108 ммол натрий за 20 г натриев фенилбутират, каквато е максималната дневна доза. Следователно лекарственият продукт трябва да се прилага с внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност, както и при състояния със задръжка на натрий и отоци.

Тъй като метаболизмът и елиминирането на натриевия фенилбутират ангажира черния дроб и бъбреците, приложението на АММОНАПС гранули трябва да бъде внимателно при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

4.8 Взаимодействия с други лекарствени продукти

Съвместното приложение с Пробеницид може да повлияе бъбречната екскреция на конюгирания метаболит на натриевия фенилбутират.

Съществуват данни за хиперамониемия, предизвикана от халоперидол и валпроат. Кортикостероидите могат да предизвикат разграждане на собствените протеини и по този начин увеличаване на плазмените нива на амоняка. При приложение на тези лекарства е необходим по-стриктен мониторинг на серумния амоняк.

4.9 Бременност и кърмене

Бременност: Не е изследвана безопасността на този лекарствен продукт при бременни. Проучването върху експериментални животни показва ембриотоксичност (ефекти върху развитието на ембриона и фетуса). Пренаталното приложение на фенилацетат (активния метаболит на натриевия фенилбутират) при плъхове води до увреждане на пирамидните



клетки на неокортекса; дендритите са по-тънки и дълги от нормалното и са с намален брой. Съпоставимостта на тези данни при бременни жени не е проучена; следователно употребата на АММОНАПС гранули при бременни е противопоказана (виж 4.3)

Жените в детеродна възраст трябва да вземат ефективни контрацептивни мерки

Кърмене: При подкожно приложение на високи дози фенилацетат (190 –474 мг/кг) на плъхове се установява намалена пролиферация и загуба на неврони, както и редукция на миелина в централната нервна система. Наблюдава се забавяне в съзряването на синапсите в мозъка и намаляване на броя на функциониращите нервни окончания, което води до увреждане на мозъчното развитие. Не е установено дали фенилацетатът се секретира в човешката кърма и следователно употребата на АМОНАПС гранули при кърмещи е противопоказана (виж 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работата с машини

Няма клинични проучвания спрямо ефектите върху способността за шофиране и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Поради естеството на клиничното развитие, честотата на нежеланите реакции трябва да се приема като приблизителна. Най-точните данни са следните.

При клинични проучвания с АММОНАПС гранули най-често наблюдаваните нежелани реакции са: аменорея и нарушения в менструалния цикъл (23%), намаляване на апетита (4%), телесна миризма, причинена вероятно от активния метаболит фенилацетата(3%) и промяна във вкуса или неприятен вкус (3%).

Следните състояния са наблюдавани при 2% или по-малко от пациентите:

- Гастроинтестинални: коремна болка, гастрит, гадене, повръщане, запек, кървене от ректума, язвена болест, панкреатит
- Хематологични: апластична анемия и екхимози
- Сърдечно-съдови: аритмия и отоци
- Бъбречни: бъбречна тубулна ацидоза
- Психиатрични: депресия
- Кожни: обриви
- Други: главоболие, синкоп и покачване на телно

Наблюдавани са следните промени в лабораторните показатели:

- Метаболитни: ацидоза (14%), алкалоза (7%), хиперхлоремия (7%), хипофосфатемия (6%), хиперурикемия (2%), хиперфосфатемия (2%), хипернатриемия (1%), хипокалиемия (1%)
- Нутритивни: хипоалбуминемия (11%) и намален общ белтък (3%)
- Чернодробни: повишена алкална фосфатаза (6%) и трансаминази (4%), хипербилирубинемия (1%)
- Хематологични: анемия (9%), левкопения (4%), левкоцитоза (4%), тромбоцитопения (3%), тромбоцитоза (1%)

Бързовъзвратима невротоксичност бе наблюдавана във фаза I на клиничните проучвания при карциномно болни, получаващи интравенозно фенилацетат в дози до 400 мг/кг/дн. Изявите се доминираха от сомнолентност и уморяемост; по-рядко се наблюдаваха объркване, главоболие, хипоакузис, дезориентация, нарушаване на памета, дизгеузия и обостряне на съществуваща невропатия. Тези нежелани реакции бяха предимно леко



изразени. Въпреки това, временният им характер и корелацията със серумните нива на фенилацетата показват, че са свързани с лечението.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране да се прекрати лечението и да се приложат адекватни мерки. Хемодиализата и перитонеалната диализа могат да бъдат от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: храносмилателен тракт и метаболизъм, АТС код: A16AX03
Натриевият фенилбутират е лекарство-предшественик и бързо се метаболизира до фенилацетат, който е активното вещество и се свързва с глутамин чрез ацетилиране до фенилацетилглутамин, в последствие екскретиран от бъбреците. По моларно съотношение фенилацетилглутамин е сравним с уреята (и двете съединения съдържат по два мола азот) и следователно осигурява алтернативен път за елиминирането на отпадъчния азот. Въз основата на проучвания върху екскрецията на фенилацетилглутамин при пациенти с нарушения на урейния цикъл се установява, че за всеки въведен грам натриев фенилбутират се произвеждат 0,12 – 0,15 г фенилацетилглутамин азот.

В следствие на това АММОНАПС гранули редуцира повишените плазмени нива на амоняка и глутамин при пациенти с нарушения в урейния цикъл.

Важно е да се отбележи, че ранната диагностика и незабавното започване на лечението подобряват преживяемостта и крайния изход.

В миналото ранната изява на нарушенията в урейния цикъл бяха фатални в рамките на първата година от живота, дори при лечение с перитонеална диализа и незаменими аминокиселини или техните несъдържащи азот аналози. С помощта на хемодиализа, използване на алтернативни пътища за екскреция на азот (натриев фенилбутират, натриев бензоат и натриев фенилацетат), ограничаване на протеините в диетата и в някои случаи добавка на незаменими аминокиселини, повишава преживяемостта на новородените с това заболяване почти до 80%, като най-често смъртта настъпва в случаите на остра хиперамонемична енцефалопатия. Въпреки това при пациентите с ранна изява на болестта по-често се наблюдава умствено изоставане.

При пациентите, диагностицирани по време на бременността и лекувани преди настъпване на епизод от хиперамонемична енцефалопатия, преживяемостта е 100%, но дори и при тях в последствие голяма част изживиха паметови нарушения и други неврологични дефицити.

При пациентите с късна изява на заболяването, включително индивиди от женски пол хетерозиготи по отношение орнитин-транскарбамилазен дефицит, които са се възстановили от хиперамонемична енцефалопатия и след това са лекувани продължително време с ограничаване на белтъците в диетата и АММОНАПС гранули, преживяемостта достигна 98%. По-голямата част от тези пациенти имаха IQ в границите на средна до нискостепенна умствена изостаналост и функциите на паметта останаха относително стабилни по време на терапията с фенилбутират.

Дори и с лечение, острата хиперамонемична енцефалопатия се прояви при по-голямата част от пациентите (71%).



Обострянето на съществуващи неврологични синдроми не е характерно при лечението, но при някои пациенти се наблюдава продължаване на влошаването на неврологичната симптоматика.

АММОНАПС гранули е необходимо да бъде прилаган за цял живот, освен в случаите на ортотопна чернодробна трансплантация.

5.4 Фармакокинетични свойства

Фенилбутиратът се оксидира до фенилацетат, който се свързва с глутамин чрез ацетилиране до фенилацетилглутамин в черния дроб и бъбреците. Фенилацетатът се хидролизира от естерази в черния дроб и кръвта. Плазмените и уринните концентрации на фенилбутирата и метаболитите му са изследвани при здрави доброволци, получили единична доза от 5 гр натриев фенилбутират, както и при пациенти с нарушения на урейния цикъл, хемоглинопатии и цироза, получили единични и повтарящи се перорални дозировки до 20 г/дн (неконтролирани проучвания). Диспозицията на фенилбутират и неговите метаболити бе проучено при карциномно болни, на които бе приложена инфузия от натриев фенилбутират (до 2 г/м²) или фенилацетат.

Абсорбция

АММОНАПС гранули има бърза абсорбция при приложение на гладно: при приложение на единична доза от 5 гр натриев фенилбутират плазмени нива се установяват след 15 мин; средното време за достигане на пикова концентрация е 1 час, а средната пикова концентрация е 195 µг/мл. Времето за полуелиминиране е 0,8 часа. Не е установен ефект от приема на храна върху абсорбцията.

Разпределение

Обемът на разпределение на фенилбутирата е 0,2 л/кг.

Метаболизъм

При приложение на единична доза от 5 гр натриев фенилбутират под формата на гранули, плазмени нива на фенилацетат и фениацетилглутамин се установяват след 30 и 60 мин съответно; средното време за достигане на пикова концентрация е 3,55 и 3,23 часа съответно, а средната пикова концентрация е съответно 45,3 и 62,8 µг/мл. Времето за полуелиминиране е съответно 1,3 и 2,4 часа.

Проучванията с високи интравенозни дозировки на фенилацетат показаха нелинейна фармакокинетика, характеризираща се с насищане на метаболизма до фенилацетилглутамин и индукция на клирънса. Този процес може да бъде относително забавен при пациенти с увредена чернодробна функция. При трима от шест пациенти с цироза, които получаваха перорално натриев фенилбутират (20 г/дневно в три дози), на третия ден се наблюдаваха постоянни плазмени нива на фенилацетата, които бяха пет пъти по-високи от тези достигнати след първата доза.

Въпреки това, при по-голямата част от пациентите с нарушения в урейния цикъл или хемоглинопатии, които получаваха различни дози фенилбутират (300 – 650 мг/кг/дневно до 20 г/дневно), не бяха установени плазмени нива на фенилацетата след едно денонощие.

При здравите доброволци се установиха полого обусловени различия във фармакокинетичните параметри на фенилбутирата и фенилацетата (AUC и C_{max} около 30 – 50% по-високи при жените), но не и при фенилацетилглутамин. Това може би се дължи на липофилността на натриевия фенилбутират и последващите различия в обема на разпределение.



Екскреция

Приблизително 80 до 100% от лекарствения продукт се екскретира от бъбреците в рамките на 24 часа като конюгиран продукт, фенилацетилглутамин.

5.5 Предклинични данни за безопасността

Натриевия фенилбутират показва отрицателен резултат в два теста за мутагенност (микронуклеарен и Амес-тест). Резултатите показват, че натриевия фенилбутират не предизвиква никакъв мутагенен ефект в Амес-теста с или без метаболитна активация. Резултатите от микронуклеарния тест показват, че натриевия фенилбутират не предизвиква кластогенен ефект при плъхове третирани с токсични и нетоксични дози (изследвани 24 и 48 часа след единична перорална доза от 878 до 2800 мг/кг). Проучвания върху карциногенезата и увреждането на фертилността не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Calcium stearate, Colloidal silicon dioxide

6.2. Несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

Две години.

6.4. Специални указания за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

HDPE бутилки, съдържащи 266g.гранули.

Бутилките са снабдени с непозволяващи да се отворят от деца капачки и съдържат сушител.

Всяка опаковката съдържа три мерителни лъжици.

6.6. Инструкции за употреба

Препоръчва се една препълнена мерителна лъжица да се заравни с помощта на предмет с гладка повърхност, напр. острие на нож. По този начин заравнената мерителна лъжица ще осигури следните дози: малка лъжица – 0,95 г, средна – 2,9 г, голяма – 8,6 г натриев фенилбутират. Когато лекарството трябва да бъде въведено чрез сонда, АММОНИАЦ да се разтвори във вода непосредствено преди употреба (разтворимостта на натриевия фенилбутират е до 5 г в 10 мл вода). Получената суспензия е с млечнобял цвят.



Когато АММОНАПС гранули трябва да бъдат добавени към храна, вода или друга течност, получената смес трябва да бъде приложена веднага.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orphan Europe
Immeuble "Le Guillaumet"
F - 92046 Paris La Défense
France

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

09.09.2001

