

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMMONAPS 500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Natriumphenylbutyrat.

Jede AMMONAPS Tablette enthält 62 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tabletten sind von weißlicher Farbe und ovaler Form und mit der Prägung „UCY 500“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AMMONAPS ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Ornithintranscarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinatsynthetase-Mangel.

Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im **Neugeborenenalter** (innerhalb der ersten 28 Lebenstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer **spätmanifesten Form** (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit AMMONAPS sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über entsprechende Erfahrung in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus verfügt.

Erwachsene sowie Kinder, die Tabletten schlucken können, erhalten AMMONAPS Tabletten. Für Säuglinge, für Kinder, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken oder für Patienten mit Schluckstörungen ist AMMONAPS auch in Granulatform erhältlich.

Die Tagesdosierung wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung nötigen täglichen Proteinaufnahme des Patienten berechnet.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesdosis Natriumphenylbutyrat:

- 450–600 mg/kg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg.
- 9,9–13,0 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg sowie bei Heranwachsenden und Erwachsenen.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen über 20 g/Tag (40 Tabletten) sind nicht nachgewiesen.

Therapeutische Überwachung: Die Konzentration von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigt-kettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen im Plasma sollte innerhalb des Normalbereichs gehalten werden. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte unter 1000 µmol/l gehalten werden.

Ernährung: Zusätzlich zu der Gabe von AMMONAPS muss eine proteinreduzierte Diät eingehalten werden, und in einigen Fällen müssen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin verabreicht werden.

Bei Patienten, die an einem frühmanifesten Mangel an Carbamylphosphatsynthetase oder Ornithintranscarbamylase leiden, ist die Substitution von Citrullin oder Arginin in einer Dosierung von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m²/Tag erforderlich.

Patienten mit einem Argininosuccinatsynthetase-Mangel müssen Arginin in einer Dosierung von 0,4–0,7 g/kg/Tag oder 8,8–15,4 g/m²/Tag erhalten.

Wenn eine Kaloriensubstitution erforderlich ist, wird ein proteinfreies Produkt empfohlen.

Die tägliche Gesamtdosis sollte verteilt auf gleiche Einzeldosen zu jeder Mahlzeit eingenommen werden (z.B. dreimal täglich). Die Tabletten sollen mit reichlich Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft.
- Stillzeit.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

AMMONAPS Tabletten dürfen Patienten mit Schluckstörungen nicht verabreicht werden, da ein Risiko für die Entstehung von Ösophagusulzera besteht, wenn die Tabletten nicht sofort in den Magen gelangen.

Jede Tablette AMMONAPS enthält 62 mg (2,7 mmol) Natrium, entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natriumphenylbutyrat, was der maximalen Tagesdosis entspricht. AMMONAPS sollte daher bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Da Metabolisierung und Ausscheidung von Natriumphenylbutyrat über die Leber und die Nieren erfolgt, sollte AMMONAPS bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Während der Behandlung muss eine Überwachung der Kaliumserumspiegel erfolgen, da die renale Ausscheidung von Phenylacetylglutamin zu einem Kaliumverlust über den Urin führen kann.

Selbst unter der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten eine akute hyperammonämische Enzephalopathie auftreten.

AMMONAPS wird nicht für die Behandlung von akuter Hyperammonämie empfohlen; dieser Zustand ist ein medizinischer Notfall.

Für Kinder, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, empfiehlt sich die Verwendung von AMMONAPS Granulat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid kann die Ausscheidung des konjugierten Produkts von Natriumphenylbutyrat über die Nieren verändern.

Es existieren veröffentlichte Arbeiten über Hyperammonämien, die durch Haloperidol oder Valproat ausgelöst wurden. Kortikoide können den Abbau von körpereigenem Protein in Gang setzen und auf diese Weise zu einer Erhöhung der Konzentration von Ammoniak im Plasma führen. Wenn eines dieser Medikamente gegeben werden muss, ist eine engmaschigere Überwachung der Konzentration von Ammoniak im Plasma angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine Erkenntnisse vor. Die Auswertung der Tierversuche ergab eine Reproduktionstoxizität, d.h. Auswirkungen auf die Entwicklung von Embryo oder Fetus. Die pränatale Exposition von Rattenföten mit Phenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in den Pyramidenzellen der Hirnrinde, die dendritischen Dornen waren länger und dünner und in der Anzahl verringert. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für schwangere Frauen ist nicht bekannt; die Verwendung von AMMONAPS ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei der Einnahme von AMMONAPS eine zuverlässige Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Stillzeit

Bei subkutaner Gabe von Phenylacetat an junge Ratten in hoher Dosierung (190–474 mg/kg) kam es zu einer verringerten Proliferation und zu einem gesteigerten Verlust von Neuronen, sowie zu einer Verminderung des Myelingehtes im ZNS. Die Reifung von zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Gehirn reduziert, was zu einem beeinträchtigten Hirnwachstums führte. Es wurde nicht bestimmt, ob Phenylacetat beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, und daher ist die Verwendung von AMMONAPS während der Stillzeit kontraindiziert (siehe 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Versuchen mit AMMONAPS trat bei 56 % der Patienten mindestens ein

AMMONAPS 500 mg Tabletten

unerwünschtes Ereignis (AE) auf und bei 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurde davon ausgegangen, dass sie nicht mit AMMONAPS in Verbindung standen.

Von den Nebenwirkungen waren im Wesentlichen die Geschlechtsorgane und der Gastrointestinaltrakt betroffen. Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozythämie
Gelegentlich: Aplastische Anämie, Ecchymose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Metabolische Azidose, Alkalose, vermindelter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Reizbarkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Synkope, Kopfschmerzen

Herzerkrankungen

Häufig: Ödem
Gelegentlich: Arrhythmie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Dysgeusie
Gelegentlich: Pankreatitis, Ulkus, rektale Blutungen, Gastritis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Renaltubuläre Azidose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation

Untersuchungen

Häufig: Erniedrigte Blutwerte für Kalium, Albumin, Gesamtprotein und Phosphat. Erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium. Gewichtszunahme.

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf AMMONAPS (450 mg/kg/Tag) wurde von einer 18 Jahre alten anorektischen Patientin gemeldet, die eine metabolische Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokalämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Dosissenkung erholte sich die Patientin bis auf rezidivierende Pankreatitis-Episoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Fall einer Überdosierung trat bei einem 5 Monate alten Kleinkind mit einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1370 mg/kg) ein. Bei dem Patienten traten Diarrhöe, Irritabilität und metabolische Azidose mit Hypokalämie auf. Der Patient erholte sich innerhalb von 48 Stunden nach einer symptomatischen Behandlung.

Diese Symptome gehen mit der Akkumulation von Phenylacetat einher, das bei einer intravenösen Verabreichung von Dosen bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosisbegrenzende Neurotoxizität zeigte. Diese manifestierte sich hauptsächlich in Schläfrigkeit, Ermüdung und Benommenheit; weniger häufig waren: Verwirrung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypakusis, Desorientierung, beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen und Verschlimmerung einer bestehenden Neuropathie.

Im Falle einer Überdosierung unterbrechen Sie sofort die Behandlung, und leiten Sie unterstützende Maßnahmen ein. Eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind unter Umständen von Vorteil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16A X03.

Natriumphenylbutyrat ist ein Prodrug und wird im Körper schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert, das über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (beide Verbindungen enthalten 2 Stickstoffatome); Phenylacetylglutamin eignet sich daher als alternativer Träger zur Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff. Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natriumphenylbutyrat zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natriumphenylbutyrat in der Lage, eine erhöhte Konzentration von Ammoniak und Glutamin im Blut von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus zu senken. Es ist von Bedeutung, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort begonnen wird, um die Überlebenschancen und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Die Prognose der *frühmanifesten* Form der Erkrankung mit Auftreten der ersten Symptome im Neugeborenenalter war früher fast

immer infaust, und die Krankheit führte selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stickstofffreien Analoga innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode. Durch Hämodialyse, die Ausnutzung alternativer Wege der Stickstoffausscheidung (Natriumphenylbutyrat, Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), proteinreduzierte Kost und eventuell Substitution von essentiellen Aminosäuren war es möglich, die Überlebensrate Neugeborener bei postpartal (jedoch innerhalb des ersten Lebensmonats) diagnostizierten Erkrankungen auf 80 % zu erhöhen. Die Todesfälle ereigneten sich hauptsächlich im Verlauf einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie. Bei den an einer frühmanifesten Form der Erkrankung leidenden Patienten zeigte sich jedoch eine hohe Inzidenz von geistiger Retardierung.

Bei Patienten, deren Krankheit im Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und die bereits vor dem ersten Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 100 %, aber selbst bei diesen Patienten kam es mit der Zeit bei vielen zu geistigen Behinderungen oder anderen neurologischen Defiziten.

Bei Patienten mit einer *spätmanifesten* Form der Erkrankung (einschließlich weiblicher Patienten mit der heterozygoten Form des Ornithintranscarbamylase-Mangels), die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und danach dauerhaft mit Natriumphenylbutyrat und einer proteinreduzierten Diät behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 98 %. Der Intelligenzquotient der Mehrzahl dieser Patienten lag in dem Bereich zwischen durchschnittlicher Intelligenz und grenzwertiger geistiger Retardierung, wobei die geistige Leistungsfähigkeit im Verlauf der Behandlung mit Phenylbutyrat relativ konstant blieb.

Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

AMMONAPS muss unter Umständen lebenslang gegeben werden, sofern keine orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass Phenylbutyrat zu Phenylacetat oxidiert wird, welches in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin konjugiert wird, wobei Phenylacetylglutamin entsteht. Phenylacetat wird daneben auch durch Esterasen in der Leber und im Blut hydrolysiert.

Die Konzentrationen von Phenylbutyrat und seiner Metaboliten in Plasma und Urin wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat bei nüchternen gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus, des Hämoglobinstoffwechsels und mit Leberzirrhose nach Einzelgabe sowie wiederholten Gaben von oralen Dosen von bis zu 20 g/Tag ermittelt (nicht kontrollierte Studien). Das Verhalten von Phenylbutyrat und seinen

Metaboliten wurde ebenfalls bei Krebspatienten nach intravenöser Gabe von Natriumphénylbutyrat (bis zu 2 g/m²) oder Phenylacetat untersucht.

Resorption

Im nüchternen Zustand wird Phenylbutyrat schnell resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 5 g Natriumphénylbutyrat in Tablettenform wurden 15 Minuten nach der Einnahme messbare Plasmakonzentrationen von Phenylbutyrat festgestellt. Zwischen der Einnahme und dem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels vergingen im Mittel 1,35 Stunden, und die mittlere Höchstkonzentration betrug 218 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,8 Stunden geschätzt.

Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption ist bisher nicht bekannt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Phenylbutyrat beträgt 0,2 l/kg.

Biotransformation

Nach einer Einzeldosis von 5 g Natriumphénylbutyrat in Tablettenform wurden messbare Plasmakonzentrationen von Phenylacetat und Phenylacetylglutamin 30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme festgestellt. Von der Einnahme bis zum Erreichen der Höchstkonzentration vergingen durchschnittlich 3,74 bzw. 3,43 Stunden. Die mittleren Höchstkonzentrationen betrugen 48,5 bzw. 68,5 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,2 bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen Phenylacetat haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik nicht linear ist. Die Verstoffwechselung zu Phenylacetylglutamin ist saturierbar. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat ergaben sich Hinweise auf eine Clearance-Induktion.

Bei der Mehrheit von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen oder Hämoglobinopathien war nach unterschiedlichen Dosen Phenylbutyrat (300–650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) am nächsten Morgen nach nächtlichem Fasten kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kann die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin verlangsamt sein. Bei drei von sechs Patienten mit Leberzirrhose, die wiederholt mit Natriumphénylbutyrat (20 g/Tag oral in drei Einzeldosen) behandelt wurden, lagen die mittleren Phenylacetatkonzentrationen im Plasmaspiegel am dritten Tag fünfmal höher als nach den ersten Gaben.

Bei gesunden Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C_{max} ca. 30–50 % größer bei Frauen). Für Phenylacetylglutamin fanden sich jedoch keine derartigen Unterschiede. Dies ist möglicherweise durch die Lipophilie von Natriumphénylbutyrat und die dadurch bedingten Unterschiede im Verteilungsvolumen zu erklären.

Elimination

Das Medikament wird innerhalb von 24 Stunden zu ungefähr 80–100 % in Form des konjugierten Produktes Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Natriumphénylbutyrat war negativ in zwei Mutagenitätstests, d.h. im Ames-Test und im Micronucleus-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natriumphénylbutyrat im Ames-Test mit bzw. ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte.

Nach den Ergebnissen des Micronucleus-Tests hatte Natriumphénylbutyrat bei mit toxischen und nicht toxischen Dosen behandelten Ratten keine klastogenen Wirkungen (Untersuchung 24 und 48 h nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 878 bis 2800 mg/kg). Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natriumphénylbutyrat nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Schnappdeckeln mit 250 oder 500 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
08/12/1999

Datum der letzten Verlängerung:
08/12/2009

10. STAND DER INFORMATION

2014-03-03

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt