

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMMONAPS 500 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de phénylbutyrate de sodium.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 2,7 mmol (62 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont blanchâtres, ovales et gravés de l'inscription suivante: "UCY 500".

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AMMONAPS est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.

Il est indiqué dans toutes les formes *néonatales* (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie) et également dans les formes de *révélation tardive* (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par AMMONAPS doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience du traitement des désordres du cycle de l'urée.

Les comprimés d'AMMONAPS sont indiqués pour les adultes et les enfants capables d'avaler des comprimés. AMMONAPS est aussi disponible sous la forme de granulés qu'il est recommandé d'utiliser chez les nourrissons, chez les enfants incapables d'avaler des comprimés et chez les patients dysphagiques.

La dose quotidienne doit être adaptée individuellement en fonction de la tolérance protidique du patient et des apports protidiques alimentaires nécessaires à sa croissance et à son développement.

La dose totale quotidienne de phénylbutyrate de sodium habituellement utilisée en pratique clinique est de :

- 450 - 600 mg/kg/jour chez les enfants de moins de 20 kg
 - 9,9 - 13,0 g/m²/jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.
- La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 20 g/jour (40 comprimés) n'ont pas été établies.

Surveillance thérapeutique : Les taux plasmatiques de l'ammoniaque, de l'arginine, des acides aminés essentiels (en particulier les acides aminés branchés), de la carnitine et des protides doivent être maintenus dans les limites de la normale et celui de la glutamine à des taux inférieurs à 1000 µmol/l.

Surveillance nutritionnelle : AMMONAPS doit être associé à un régime hypoprotidique et dans certains cas, à une supplémentation en acides aminés essentiels et en carnitine.

Dans les formes *néonatales* par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine est nécessaire à la dose de 0,17 g/kg/jour ou 3,8 g/m²/jour.

Dans le déficit en argininosuccinate synthétase, la supplémentation en arginine est nécessaire à la dose de 0,4 à 0,7 g/kg/jour ou 8,8 à 15,4 g/m²/jour.

Si une supplémentation calorique est indiquée, il est recommandé d'utiliser une préparation dépourvue de protéines.

La dose totale quotidienne d'AMMONAPS doit être répartie en prises égales administrées lors de chaque repas (par exemple, 3 fois par jour). Les comprimés doivent être pris avec un grand volume d'eau.

4.3 Contre-indications

- Grossesse.
- Allaitement.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les comprimés d'AMMONAPS ne doivent pas être utilisés chez les patients dysphagiques à cause du risque potentiel d'ulcération oesophagienne si les comprimés n'atteignent pas rapidement l'estomac.

Ce médicament contient 62 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS.

La dose quotidienne maximale recommandée de ce médicament contient 2,5 g de sodium, ce qui équivaut à 124 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS.

AMMONAPS est considéré comme riche en sodium. Il convient d'en tenir compte, particulièrement pour les personnes qui suivent un régime à faible teneur en sel.

AMMONAPS doit donc être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance rénale sévère, et dans les affections cliniques impliquant une rétention sodée et des œdèmes.

Comme le phénylbutyrate de sodium est métabolisé et excrété par le foie et les reins, AMMONAPS doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Les taux sériques de potassium doivent être surveillés durant le traitement car l'excrétion rénale de la phénylacétylglutamine peut entraîner une perte urinaire de potassium.

Même sous traitement, une encéphalopathie hyperammonémique aiguë peut survenir chez un certain nombre de patients.

AMMONAPS n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'hyperammonémie aiguë, qui est une urgence médicale.

Chez les enfants incapables d'avaler des comprimés, il est recommandé d'utiliser AMMONAPS granulés à la place.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'administration concomitante de probénécide peut affecter l'excrétion rénale du produit de conjugaison du phénylbutyrate de sodium.

Des cas d'hyperammoniémie provoquée par l'halopéridol ou le valproate ont été publiés. Les corticoïdes peuvent accroître le catabolisme des protéines de l'organisme et donc augmenter les taux d'ammoniaque plasmatique. Des contrôles plus fréquents de l'ammoniémie sont conseillés lorsque ces médicaments doivent être utilisés.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie. L'évaluation des données animales expérimentales a montré des effets sur la reproduction, notamment des effets sur le développement de l'embryon et du fœtus. L'exposition prénatale au phénylacétate (le métabolite actif du phénylbutyrate) a provoqué chez le jeune rat des lésions des cellules pyramidales du cortex : leurs prolongements dendritiques étaient plus longs et plus fins que la normale et en nombre réduit. La signification de ces données pour la femme enceinte n'est pas connue ; par conséquent, l'utilisation d'AMMONAPS est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Des mesures de contraception efficaces doivent être prises par les femmes en âge de procréer.

Allaitement

Lorsque des doses élevées de phénylacétate (190 - 474 mg/kg) ont été administrées à de jeunes rats par voie sous-cutanée, une diminution de la prolifération et une augmentation de la perte neuronale ont été observées, ainsi qu'une diminution de la myéline du SNC.

La maturation des synapses cérébrales a été retardée et le nombre d'extrémités nerveuses fonctionnelles dans le cerveau a été diminué, ce qui a entraîné une altération de la croissance cérébrale. L'excrétion de phénylacétate dans le lait humain n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation d'AMMONAPS au cours de l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques menés avec AMMONAPS, 56 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable et 78 % de ces événements indésirables ont été considérés comme non reliés à AMMONAPS.

Ces effets indésirables concernent essentiellement les appareils reproductif et gastro-intestinal. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : anémie, thrombocytopenie, leucopénie, leucocytose, thrombocytose

Peu fréquent : anémie aplasique, ecchymose

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : acidose métabolique, alcalose, diminution de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent : dépression, irritabilité

Affections du système nerveux

Fréquent : syncope, céphalée

Affections cardiaques

Fréquent : œdème
Peu fréquent : arythmie

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale, vomissement, nausée, constipation, dysgueusie
Peu fréquent : pancréatite, ulcère peptique, hémorragie rectale, gastrite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash, odeur anormale de la peau

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : acidose tubulaire rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent : aménorrhée, menstruations irrégulières

Investigations

Fréquent : baisse des concentrations sanguines de potassium, d'albumine, de protéine totale et de phosphate. Hausse des concentrations sanguines en phosphatase alcaline, transaminases, bilirubine, acide urique, chlorure, phosphate et sodium. Prise de poids.

Un cas probable de réaction toxique à AMMONAPS (450 mg/kg/jour) a été rapporté chez une patiente anorexique de 18 ans ayant développé une encéphalopathie métabolique associée à une acidose lactique, une hypokaliémie sévère, une pancytopénie, une neuropathie périphérique et une pancréatite. Elle a été guérie après réduction de la dose à l'exception d'épisodes récurrents de pancréatite qui ont finalement imposé l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage est survenu chez un enfant de 5 mois après administration accidentelle d'une dose unique de 10 g (1 370 mg/ml). Le patient développa une diarrhée, une irritabilité et une acidose métabolique avec hypokaliémie. Le patient a été guéri dans les 48 heures après un traitement symptomatique.

Ces symptômes correspondent à l'accumulation de phénylacétate entraînant un effet neurotoxique limitant la dose ; ceci a été montré lors de l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Les principales manifestations de neurotoxicité étaient : somnolence, fatigue et sensation ébrieuse. Les manifestations les moins fréquentes étaient : confusion, céphalée, dysgueusie, hypoacousie, désorientation, trouble de la mémoire et aggravation d'une neuropathie préexistante. En cas de surdosage, arrêter le traitement et mettre en place des mesures visant au maintien des fonctions vitales. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent être bénéfiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : divers produits à visée digestive et métabolique,
code ATC : A16A X03.

Le phénylbutyrate de sodium est une pro-drogue ; il est rapidement métabolisé en phénylacétate. Le phénylacétate est le composé métaboliquement actif qui se conjugue par acétylation à la glutamine

pour former la phénylacétylglutamine, qui est alors excrétée par les reins. En terme molaire, la phénylacétylglutamine est comparable à l'urée (chacune contenant deux moles d'azote) et fournit en conséquence une voie alternative d'élimination de l'azote. D'après les mesures de l'excrétion de la phénylacétylglutamine chez des patients atteints de désordres du cycle de l'urée, il est possible d'estimer que pour chaque gramme de phénylbutyrate de sodium administré, entre 0,12 et 0,15 g d'azote sont éliminés sous la forme de phénylacétylglutamine. Le phénylbutyrate de sodium permet ainsi de réduire les concentrations plasmatiques élevées d'ammoniaque et de glutamine chez les patients qui ont des désordres du cycle de l'urée. Il est important que le diagnostic soit posé précocement et le traitement débuté immédiatement afin d'améliorer la survie et le pronostic clinique.

L'évolution des formes *néonatales* des désordres du cycle de l'urée était autrefois presque toujours fatale au cours de la première année de vie, même lorsque leur traitement comportait la dialyse péritonéale et une supplémentation en acides aminés essentiels ou en analogues dépourvus d'azote. Avec l'hémodialyse, l'utilisation des voies alternatives d'élimination de l'azote (phénylbutyrate de sodium, benzoate de sodium et phénylacétate de sodium), le régime hypoprotidique, et dans certains cas une supplémentation en acides aminés essentiels, le taux de survie des nouveau-nés chez qui le diagnostic a été posé après la naissance (mais au cours du premier mois de vie) a augmenté jusqu'à près de 80 %, la plupart des décès survenant à l'occasion d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique. L'incidence des retards mentaux reste élevée dans ces formes néonatales.

Dans les cas où le diagnostic a été posé *in utero* et le traitement débuté avant tout épisode d'encéphalopathie hyperammonémique, la survie est de 100 %, mais de nombreux patients développent quand même par la suite des altérations cognitives ou d'autres déficits neurologiques.

Dans les formes de *révélation tardive* - y compris les femmes hétérozygotes pour le déficit en ornithine transcarbamylase - qui à la suite d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique ont été traitées au long cours par un régime hypoprotidique associé au phénylbutyrate de sodium, le taux de survie est de 98 %. La majorité des patients testés ont un quotient intellectuel situé entre la moyenne et la limite du retard mental. Leurs performances cognitives restent relativement stables au cours du traitement par le phénylbutyrate.

Sous traitement, la régression de troubles neurologiques préexistants est peu vraisemblable et une détérioration neurologique peut même s'accroître dans certains cas.

AMMONAPS est un traitement nécessaire à vie, à moins que ne soit décidée une transplantation hépatique orthotopique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il est connu que le phénylbutyrate est oxydé en phénylacétate qui se conjugue par réaction enzymatique à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine dans le foie et les reins. Le phénylacétate est également hydrolysé par des estérases dans le foie et le sang.

Les concentrations plasmatiques et urinaires de phénylbutyrate et de ses métabolites ont été déterminées chez des adultes sains à jeun après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium et chez des malades atteints de désordres du cycle de l'urée, d'hémoglobinopathies ou de cirrhose après des doses uniques ou répétées allant jusqu'à 20 g/jour (études non contrôlées). Le devenir du phénylbutyrate et de ses métabolites a également été étudié chez des patients atteints de cancer après administration intraveineuse de phénylbutyrate de sodium (jusqu'à 2 g/m²) ou de phénylacétate.

Absorption

Le phénylbutyrate est rapidement absorbé à jeun. Après une dose orale unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de comprimés, des taux quantifiables de phénylbutyrate sont détectés dans le plasma 15 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de la concentration maximale est de 1,35 heure et celle-ci est en moyenne de 218 µg/ml. La demi-vie d'élimination a été estimée à 0,8 heure.

L'effet de la prise de nourriture sur l'absorption du médicament est inconnu.

Distribution

Le volume de distribution du phénylbutyrate est de 0,2 l/kg.

Biotransformation

Après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de comprimés, des taux quantifiables de phénylacétate et de phénylacétylglutamine sont détectés dans le plasma respectivement 30 et 60 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de leur concentration maximale est respectivement de 3,74 et 3,43 heures et le pic de concentration moyen est à 48,5 et 68,5 µg/ml, respectivement. La demi-vie d'élimination a été estimée respectivement à 1,2 et 2,4 heures.

Les études sur des doses élevées de phénylacétate administrées par voie intraveineuse ont montré une cinétique non linéaire caractérisée par une métabolisation en phénylacétylglutamine saturable. L'administration répétée de phénylacétate a révélé une induction de la clairance de la molécule. Chez la majorité des patients atteints de désordres du cycle de l'urée ou d'hémoglobinopathies qui ont reçu diverses doses de phénylbutyrate de sodium (de 300 – 650 mg/kg/jour à 20 g/jour), le phénylacétate n'a pas pu être détecté dans le plasma à la fin de la nuit, à jeun. Chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, la transformation du phénylacétate en phénylacétylglutamine peut être relativement plus lente. Trois patients cirrhotiques (sur 6) qui ont reçu des doses orales répétées de phénylbutyrate de sodium (20 g/jour en trois prises) avaient au troisième jour de traitement des taux plasmatiques de phénylacétate maintenus, cinq fois plus élevés que ceux obtenus après la première prise.

Chez des volontaires sains, des différences ont été trouvées selon le sexe pour les paramètres pharmacocinétiques du phénylbutyrate et du phénylacétate (ASC et C_{max} plus élevées d'environ 30 - 50 % chez les femmes), mais pas pour ceux de la phénylacétylglutamine. Ceci peut être dû à la lipophilie du phénylbutyrate de sodium et en conséquence, à des différences dans le volume de distribution.

Élimination

Environ 80 - 100 % du produit sont excrétés par les reins dans les 24 heures, sous la forme du produit conjugué, la phénylacétylglutamine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Deux tests de mutagenèse se sont révélés négatifs pour le phénylbutyrate de sodium, à savoir le test d'Ames et le test du micronoyau. Les résultats indiquent que le phénylbutyrate de sodium n'entraîne pas d'effet mutagène dans le test d'Ames pratiqué avec et sans activation métabolique. Les résultats du test du micronoyau montrent que le phénylbutyrate de sodium ne semble pas produire d'effet clastogène chez des rats traités à doses toxiques ou non toxiques (l'examen ayant été pratiqué 24 et 48 heures après l'administration orale d'une dose unique allant de 878 à 2 800 mg/kg). Le phénylbutyrate de sodium n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité et de fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Silice anhydre colloïdale

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD, équipés de bouchons de sécurité pour enfants, qui contiennent 250 ou 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 08/12/1999
Date du dernier renouvellement : 08/12/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMMONAPS 940 mg/g granulés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de granulés contient 940 mg de phénylbutyrate de sodium.

Excipient(s) à effet notoire

Une petite cuillère de granulés contient 6,5 mmol (149 mg) de sodium.

Une cuillère de taille moyenne de granulés contient 17,7 mmol (408 mg) de sodium.

Une grande cuillère de granulés contient 52,2 mmol (1200 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés.

Les granulés sont blanchâtres.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AMMONAPS est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.

Il est indiqué dans toutes les formes *néonatales* (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie) et également dans les formes de *révélation tardive* (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par AMMONAPS doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience du traitement des désordres du cycle de l'urée.

Les granulés d'AMMONAPS doivent être administrés par voie orale (chez les nourrissons et les enfants incapables d'avaler des comprimés et chez les patients dysphagiques), par sonde de gastrostomie ou par sonde nasogastrique.

La dose quotidienne doit être adaptée individuellement en fonction de la tolérance protidique du patient et des apports protidiques alimentaires nécessaires à sa croissance et à son développement.

La dose totale quotidienne de phénylbutyrate de sodium habituellement utilisée en pratique clinique est de :

- 450 - 600 mg/kg/jour chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m²/jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.

La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 20 g/jour n'ont pas été établies.

Surveillance thérapeutique : Les taux plasmatiques de l'ammoniaque, de l'arginine, des acides aminés essentiels (en particulier les acides aminés branchés), de la carnitine et des protides doivent être maintenus dans les limites de la normale et celui de la glutamine à des taux inférieurs à 1000 µmol/l.

Surveillance nutritionnelle : AMMONAPS doit être associé à un régime hypoprotidique et dans certains cas, à une supplémentation en acides aminés essentiels et en carnitine.

Dans les formes *néonatales* par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine est nécessaire à la dose de 0,17 g/kg/jour ou 3,8 g/m²/jour.

Dans le déficit en argininosuccinate synthétase, la supplémentation en arginine est nécessaire à la dose de 0,4 à 0,7 g/kg/jour ou 8,8 à 15,4 g/m²/jour.

Si une supplémentation calorique est indiquée, il est recommandé d'utiliser une préparation dépourvue de protéines.

La dose totale quotidienne doit être répartie en prises égales administrées à chaque repas ou en mangeant (par exemple, 4 à 6 fois par jour chez les jeunes enfants). Lorsqu'ils sont administrés par voie orale, les granulés doivent être mélangés à des aliments solides (tels que de la purée ou de la compote de pomme) ou des aliments liquides (tels que de l'eau, du jus de pomme, du jus d'orange ou des préparations infantiles sans protéines).

Trois cuillères-mesure sont fournies qui délivrent 1,2 g, 3,3 g ou 9,7 g de phénylbutyrate de sodium. Agiter légèrement le flacon avant l'emploi.

4.3 Contre-indications

- Grossesse.
- Allaitement.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient 124 mg (5,4 mmol) de sodium par gramme de phénylbutyrate de sodium, ce qui équivaut à 6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS. La dose quotidienne maximale recommandée de ce médicament contient 2,5 g de sodium, ce qui équivaut à 124 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS. AMMONAPS est considéré comme riche en sodium. Il convient d'en tenir compte, particulièrement pour les personnes qui suivent un régime à faible teneur en sel. AMMONAPS doit donc être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance rénale sévère, et dans les affections cliniques impliquant une rétention sodée et des œdèmes.

Comme le phénylbutyrate de sodium est métabolisé et excrété par le foie et les reins, AMMONAPS doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Les taux sériques de potassium doivent être surveillés durant le traitement car l'excrétion rénale de la phénylacétylglutamine peut entraîner une perte urinaire de potassium.

Même sous traitement, une encéphalopathie hyperammonémique aiguë peut survenir chez un certain nombre de patients.

AMMONAPS n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'hyperammonémie aiguë, qui est une urgence médicale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'administration concomitante de probénécide peut affecter l'excrétion rénale du produit de conjugaison du phénylbutyrate de sodium.

Des cas d'hyperammoniémie provoquée par l'halopéridol ou le valproate ont été publiés. Les corticoïdes peuvent accroître le catabolisme des protéines de l'organisme et donc augmenter les taux d'ammoniaque plasmatique. Des contrôles plus fréquents de l'ammoniémie sont conseillés lorsque ces médicaments doivent être utilisés.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie. L'évaluation des données animales expérimentales a montré des effets sur la reproduction, notamment des effets sur le développement de l'embryon et du fœtus. L'exposition prénatale au phénylacétate (le métabolite actif du phénylbutyrate) a provoqué chez le jeune rat des lésions des cellules pyramidales du cortex : leurs prolongements dendritiques étaient plus longs et plus fins que la normale et en nombre réduit. La signification de ces données pour la femme enceinte n'est pas connue ; par conséquent, l'utilisation d'AMMONAPS est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Des mesures de contraception efficaces doivent être prises par les femmes en âge de procréer.

Allaitement

Lorsque des doses élevées de phénylacétate (190 - 474 mg/kg) ont été administrées à de jeunes rats par voie sous-cutanée, une diminution de la prolifération et une augmentation de la perte neuronale ont été observées, ainsi qu'une diminution de la myéline du SNC. La maturation des synapses cérébrales a été retardée et le nombre d'extrémités nerveuses fonctionnelles dans le cerveau a été diminué, ce qui a entraîné une altération de la croissance cérébrale. L'excrétion de phénylacétate dans le lait humain n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation d'AMMONAPS au cours de l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques menés avec AMMONAPS, 56 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable et 78 % de ces événements indésirables ont été considérés comme non reliés à AMMONAPS.

Ces effets indésirables concernent essentiellement les appareils reproductif et gastro-intestinal. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, thrombocytose

Peu fréquent : anémie aplasique, ecchymose

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : acidose métabolique, alcalose, diminution de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent : dépression, irritabilité

Affections du système nerveux

Fréquent : syncope, céphalée

Affections cardiaques

Fréquent : œdème
Peu fréquent : arythmie

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale, vomissement, nausée, constipation, dysgueusie
Peu fréquent : pancréatite, ulcère peptique, hémorragie rectale, gastrite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash, odeur anormale de la peau

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : acidose tubulaire rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent : aménorrhée, menstruations irrégulières

Investigations

Fréquent : baisse des concentrations sanguines de potassium, d'albumine, de protéine totale et de phosphate. Hausse des concentrations sanguines en phosphatase alcaline, transaminases, bilirubine, acide urique, chlorure, phosphate et sodium. Prise de poids.

Un cas probable de réaction toxique à AMMONAPS (450 mg/kg/jour) a été rapporté chez une patiente anorexique de 18 ans ayant développé une encéphalopathie métabolique associée à une acidose lactique, une hypokaliémie sévère, une pancytopénie, une neuropathie périphérique et une pancréatite. Elle a été guérie après réduction de la dose à l'exception d'épisodes récurrents de pancréatite qui ont finalement imposé l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage est survenu chez un enfant de 5 mois après administration accidentelle d'une dose unique de 10 g (1 370 mg/ml). Le patient développa une diarrhée, une irritabilité et une acidose métabolique avec hypokaliémie. Le patient a été guéri dans les 48 heures après un traitement symptomatique.

Ces symptômes correspondent à l'accumulation de phénylacétate entraînant un effet neurotoxique limitant la dose ; ceci a été montré lors de l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Les principales manifestations de neurotoxicité étaient : somnolence, fatigue et sensation ébrieuse. Les manifestations les moins fréquentes étaient : confusion, céphalée, dysgueusie, hypoacousie, désorientation, trouble de la mémoire et aggravation d'une neuropathie préexistante. En cas de surdosage, arrêter le traitement et mettre en place des mesures visant au maintien des fonctions vitales.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent être bénéfiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : divers produits à visée digestive et métabolique, code ATC : A16A X03.

Le phénylbutyrate de sodium est une pro-drogue ; il est rapidement métabolisé en phénylacétate. Le phénylacétate est le composé métaboliquement actif qui se conjugue par acétylation à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine, qui est alors excrétée par les reins. En terme molaire, la phénylacétylglutamine est comparable à l'urée (chacune contenant deux moles d'azote) et fournit en conséquence une voie alternative d'élimination de l'azote. D'après les mesures de l'excrétion de la phénylacétylglutamine chez des patients atteints de désordres du cycle de l'urée, il est possible d'estimer que pour chaque gramme de phénylbutyrate de sodium administré, entre 0,12 et 0,15 g d'azote sont éliminés sous la forme de phénylacétylglutamine. Le phénylbutyrate de sodium permet ainsi de réduire les concentrations plasmatiques élevées d'ammoniaque et de glutamine chez les patients qui ont des désordres du cycle de l'urée. Il est important que le diagnostic soit posé précocement et le traitement débuté immédiatement afin d'améliorer la survie et le pronostic clinique.

L'évolution des formes *néonatales* des désordres du cycle de l'urée était autrefois presque toujours fatale au cours de la première année de vie, même lorsque leur traitement comportait la dialyse péritonéale et une supplémentation en acides aminés essentiels ou en analogues dépourvus d'azote. Avec l'hémodialyse, l'utilisation des voies alternatives d'élimination de l'azote (phénylbutyrate de sodium, benzoate de sodium et phénylacétate de sodium), le régime hypoprotidique, et dans certains cas une supplémentation en acides aminés essentiels, le taux de survie des nouveau-nés chez qui le diagnostic a été posé après la naissance (mais au cours du premier mois de vie) a augmenté jusqu'à près de 80 %, la plupart des décès survenant à l'occasion d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique. L'incidence des retards mentaux reste élevée dans ces formes néonatales.

Dans les cas où le diagnostic a été posé *in utero* et le traitement débuté avant tout épisode d'encéphalopathie hyperammonémique, la survie est de 100 %, mais de nombreux patients développent quand même par la suite des altérations cognitives ou d'autres déficits neurologiques.

Dans les formes de *révélation tardive* - y compris les femmes hétérozygotes pour le déficit en ornithine transcarbamylase - qui à la suite d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique ont été traitées au long cours par un régime hypoprotidique associé au phénylbutyrate de sodium, le taux de survie est de 98 %. La majorité des patients testés ont un quotient intellectuel situé entre la moyenne et la limite du retard mental. Leurs performances cognitives restent relativement stables au cours du traitement par le phénylbutyrate.

Sous traitement, la régression de troubles neurologiques préexistants est peu vraisemblable et une détérioration neurologique peut même s'accroître dans certains cas.

AMMONAPS est un traitement nécessaire à vie, à moins que ne soit décidée une transplantation hépatique orthotopique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il est connu que le phénylbutyrate est oxydé en phénylacétate qui se conjugue par réaction enzymatique à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine dans le foie et les reins. Le phénylacétate est également hydrolysé par des estérases dans le foie et le sang.

Les concentrations plasmatiques et urinaires de phénylbutyrate et de ses métabolites ont été déterminées chez des adultes sains à jeun après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium et chez des malades atteints de désordres du cycle de l'urée, d'hémoglobinopathies ou de cirrhose après des doses uniques ou répétées allant jusqu'à 20 g/jour (études non contrôlées). Le devenir du phénylbutyrate et de ses métabolites a également été étudié chez des patients atteints de cancer après administration intraveineuse de phénylbutyrate de sodium (jusqu'à 2 g/m²) ou de phénylacétate.

Absorption

Le phénylbutyrate est rapidement absorbé à jeun. Après une dose orale unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés, des taux quantifiables de phénylbutyrate sont détectés dans le plasma 15 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de la

concentration maximale est de 1 heure et celle-ci est en moyenne de 195 µg/ml. La demi-vie d'élimination a été estimée à 0,8 heure.

L'effet de la prise de nourriture sur l'absorption du médicament est inconnu.

Distribution

Le volume de distribution du phénylbutyrate est de 0,2 l/kg.

Biotransformation

Après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés, des taux quantifiables de phénylacétate et de phénylacétylglutamine sont détectés dans le plasma respectivement 30 et 60 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de leur concentration maximale est respectivement de 3,55 et 3,23 heures et le pic de concentration moyen est à 45,3 et 62,8 µg/ml, respectivement. La demi-vie d'élimination a été estimée respectivement à 1,3 et 2,4 heures.

Les études sur des doses élevées de phénylacétate administrées par voie intraveineuse ont montré une cinétique non linéaire caractérisée par une métabolisation en phénylacétylglutamine saturable. L'administration répétée de phénylacétate a révélé une induction de la clairance de la molécule. Chez la majorité des patients atteints de désordres du cycle de l'urée ou d'hémoglobinopathies qui ont reçu diverses doses de phénylbutyrate de sodium (de 300 – 650 mg/kg/jour à 20 g/jour), le phénylacétate n'a pas pu être détecté dans le plasma à la fin de la nuit, à jeun. Chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, la transformation du phénylacétate en phénylacétylglutamine peut être relativement plus lente. Trois patients cirrhotiques (sur 6) qui ont reçu des doses orales répétées de phénylbutyrate de sodium (20 g/jour en trois prises) avaient au troisième jour de traitement des taux plasmatiques de phénylacétate cinq fois plus élevés que ceux obtenus après la première prise.

Chez des volontaires sains, des différences ont été trouvées selon le sexe pour les paramètres pharmacocinétiques du phénylbutyrate et du phénylacétate (ASC et C_{max} plus élevées d'environ 30 - 50 % chez les femmes), mais pas pour ceux de la phénylacétylglutamine. Ceci peut être dû à la lipophilie du phénylbutyrate de sodium et en conséquence, à des différences dans le volume de distribution.

Élimination

Environ 80 - 100 % du produit sont excrétés par les reins dans les 24 heures, sous la forme du produit conjugué, la phénylacétylglutamine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Deux tests de mutagenèse se sont révélés négatifs pour le phénylbutyrate de sodium, à savoir le test d'Ames et le test du micronoyau. Les résultats indiquent que le phénylbutyrate de sodium n'entraîne pas d'effet mutagène dans le test d'Ames pratiqué avec et sans activation métabolique. Les résultats du test du micronoyau montrent que le phénylbutyrate de sodium ne semble pas produire d'effet clastogène chez des rats traités à doses toxiques ou non toxiques (l'examen ayant été pratiqué 24 et 48 heures après l'administration orale d'une dose unique allant de 878 à 2 800 mg/kg). Le phénylbutyrate de sodium n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité et de fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de calcium
Silice anhydre colloïdale

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD, équipés de bouchons de sécurité pour enfants, qui contiennent 266 g ou 532 g de granulés.

Trois cuillères-mesure de contenances différentes sont fournies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est recommandé de prélever dans le flacon une cuillerée bombée à l'aide de la cuillère-mesure, puis d'araser la surface, par exemple à l'aide de la lame d'un couteau. Ceci permet d'obtenir les doses suivantes, petite cuillère-mesure : 1,2 g, cuillère-mesure moyenne : 3,3 g et grande cuillère-mesure : 9,7 g de phénylbutyrate de sodium.

Lorsqu'un patient doit recevoir le produit à l'aide d'une sonde, il est possible de dissoudre AMMONAPS dans de l'eau, juste avant utilisation (la solubilité du phénylbutyrate de sodium est de 5 g pour 10 ml d'eau). Il faut noter que la suspension reconstituée doit normalement avoir une apparence blanche laiteuse.

Lorsque les granulés d'AMMONAPS doivent être ajoutés à des aliments, des boissons ou de l'eau, il est important qu'ils soient administrés immédiatement après la préparation du mélange.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/120/003 (266 g de granulés)

EU/1/99/120/004 (532 g de granulés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 08/12/1999

Date du dernier renouvellement : 08/12/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR ET ETIQUETTE DU FLACON POUR LES COMPRIMÉS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMMONAPS 500 mg comprimés
phénylbutyrate de sodium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 500 mg de phénylbutyrate de sodium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium, consulter la notice pour information complémentaire.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 comprimés
500 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR ET ETIQUETTE DU FLACON POUR LES GRANULÉS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMMONAPS 940 mg/g granulés
phénylbutyrate de sodium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de granulés contient 940 mg de phénylbutyrate de sodium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium, consulter la notice pour information complémentaire.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés de 266 g
Granulés de 532 g
Trois cuillères-mesure de contenances différentes sont fournies.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[ci-après pour l'emballage direct uniquement]

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/120/003 Granulés de 266 g
EU/1/99/120/004 Granulés de 532 g

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

AMMONAPS 500 mg comprimés Phénylbutyrate de sodium

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'AMMONAPS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AMMONAPS
3. Comment prendre AMMONAPS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver AMMONAPS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'AMMONAPS et dans quel cas est-il utilisé

AMMONAPS est prescrit chez les patients atteints de désordres du cycle de l'urée. Les patients atteints de ces maladies rares présentant une carence en certaines enzymes du foie et ne peuvent donc éliminer les déchets azotés. L'azote est un bloc de construction de protéines qui s'accumule dans l'organisme après qu'ils aient mangé des protéines. Les déchets azotés se trouvent sous forme d'ammoniaque, laquelle est particulièrement toxique pour le cerveau et entraîne, dans les cas sévères, une diminution de la conscience, voire un coma.

AMMONAPS aide l'organisme à éliminer les déchets azotés, réduisant ainsi le taux d'ammoniaque dans l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AMMONAPS

Ne prenez jamais AMMONAPS :

- si vous êtes enceinte
- si vous allaitez
- si vous êtes allergique au principe actif ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre AMMONAPS :

- si vous avez des difficultés à avaler, car AMMONAPS comprimés peut se coincer dans l'œsophage et provoquer des ulcérations. Si vous avez des difficultés à avaler, il est recommandé d'utiliser AMMONAPS granulés.
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, d'une altération de la fonction rénale ou d'autres affections où la rétention du sel de sodium contenu dans ce médicament peut aggraver votre état.
- si vous avez une altération des fonctions des reins ou du foie, car AMMONAPS est éliminé de l'organisme par les reins et le foie.
- lorsqu'il est administré à de jeunes enfants car ils peuvent être incapables d'avaler les comprimés et s'étouffer. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser AMMONAPS granulés.

AMMONAPS doit être associé à un régime hypoprotéinique qui est établi spécialement pour vous par le médecin et le(a) diététicien(ne). Vous devez suivre ce régime très soigneusement.

AMMONAPS n'empêche pas complètement la survenue d'épisodes aigus d'hyperammoniémie et n'est pas approprié pour leur traitement, qui est une urgence médicale.

Si vous devez subir des examens de laboratoire, il est important de rappeler à votre médecin que vous prenez AMMONAPS car le phénylbutyrate de sodium peut influencer les résultats de certains examens de laboratoire.

Autres médicaments et AMMONAPS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez des médicaments contenant :

- de l'acide valproïque (un antiépileptique),
 - de l'halopéridol (utilisé dans certaines affections psychotiques),
 - des corticoïdes (médicaments de type cortisone servant à soulager les zones inflammatoires du corps),
 - du probénécide (pour le traitement de l'hyperuricémie associée au goût),
- vous devez en informer votre médecin.

Ces médicaments peuvent modifier l'effet d'AMMONAPS, et vous aurez besoin de contrôles sanguins plus fréquents. Si vous doutez de la composition de vos médicaments, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas AMMONAPS si vous êtes enceinte car ce médicament peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception fiable pendant votre traitement par AMMONAPS.

N'utilisez pas AMMONAPS si vous allaitez car ce médicament peut passer dans le lait et avoir des effets néfastes pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

AMMONAPS contient du sodium

Chaque comprimé d'AMMONAPS contient 62 mg de sodium.

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous devez prendre quotidiennement 6 comprimés ou plus pendant une période prolongée, particulièrement si vous devez suivre un régime à faible teneur en sel (sodium).

3. Comment prendre AMMONAPS

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dosage

La dose quotidienne d'AMMONAPS sera calculée en fonction de votre tolérance aux protéines, de votre régime et de votre poids ou de votre surface corporelle. Vous devrez subir des examens de sang réguliers pour déterminer la dose quotidienne adaptée. Votre médecin vous indiquera la quantité de comprimés que vous devez prendre.

Voie d'administration

Vous devez prendre AMMONAPS par la bouche, en doses également réparties au cours de chaque repas (par exemple, trois fois par jour). Vous devez prendre AMMONAPS avec un grand verre d'eau.

AMMONAPS doit être pris en association avec un régime hypoprotéinique.

Les comprimés d'AMMONAPS ne doivent pas être administrés aux enfants ne pouvant pas avaler des comprimés. Il est recommandé d'utiliser plutôt les granulés d'AMMONAPS.

Vous devez prendre AMMONAPS et suivre un régime alimentaire à vie, sauf si vous bénéficiez d'une transplantation hépatique.

Si vous avez pris plus d'AMMONAPS que vous n'auriez dû

Les patients ayant pris de très fortes doses ont présenté :

- somnolence, fatigue, sensation de tête vide et moins fréquemment, confusion,
- maux de tête,
- modification du goût,
- diminution de l'ouïe,
- désorientation,
- trouble de la mémoire,
- aggravation des problèmes neurologiques préexistants.

Si vous présentez une de ces manifestations, contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital le plus proche pour qu'un traitement adapté soit mis en route.

Si vous oubliez de prendre AMMONAPS

Vous devez prendre une dose avec votre repas suivant aussi rapidement que possible.

Assurez-vous qu'il y a un délai d'au moins trois (3) heures entre deux doses.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables potentiels est répertoriée ci-dessous.

Très fréquent :	Concerne plus d'un utilisateur sur 10
Fréquent :	Concerne 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquent :	Concerne 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rare :	Concerne 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rare :	Concerne moins d'une personne sur 10 000
Indéterminée :	Fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles

Effets indésirables très fréquents : menstruations irrégulières et aménorrhée.

Si vous avez une vie sexuelle active et que vos menstruations disparaissent, n'oubliez pas que ceci est dû à AMMONAPS. Si tel est le cas, veuillez en parler à votre médecin, l'absence de menstruations pouvant être associée à la grossesse (voir la section Grossesse et Allaitement ci-dessus).

Effets indésirables fréquents : variations du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), diminution de l'appétit, dépression, irritabilité, maux de tête, évanouissement, rétention d'eau (œdème), modification du goût, douleur abdominale, vomissement, nausée, constipation, mauvaise odeur de la peau, rash, fonction rénale anormale, prise de poids, anomalie des tests de laboratoire.

Effets indésirables peu fréquents : carence en globules rouges à cause d'un appauvrissement de la moelle osseuse, ecchymoses, altération du rythme cardiaque, saignement rectal, irritation de l'estomac, ulcère gastrique, inflammation du pancréas.

Si des vomissements persistants surviennent, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver AMMONAPS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AMMONAPS

La substance active est le phénylbutyrate de sodium.

Chaque comprimé de AMMONAPS contient 500 mg de phénylbutyrate de sodium.

Les autres composants sont cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et silice anhydre colloïdale.

Qu'est-ce que AMMONAPS et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de AMMONAPS sont blanchâtres, ovales et gravés de l'inscription suivante : "UCY 500".

Les comprimés sont conditionnés dans des flacons en plastique équipés de bouchons de sécurité pour enfants. Chaque flacon contient 250 ou 500 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suède

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> .

Notice: Information de l'utilisateur

AMMONAPS 940 mg/g granulés

Phénylbutyrate de sodium

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'AMMONAPS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AMMONAPS
3. Comment prendre AMMONAPS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver AMMONAPS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'AMMONAPS et dans quel cas est-il utilisé

AMMONAPS est prescrit chez les patients atteints de désordres du cycle de l'urée. Les patients atteints de ces maladies rares présentent une carence en certaines enzymes du foie et ne peuvent donc éliminer les déchets azotés. L'azote est un bloc de construction de protéines car il s'accumule dans l'organisme après qu'il a mangé des protéines. Les déchets azotés se trouvent sous forme d'ammoniaque, laquelle est particulièrement toxique pour le cerveau et entraîne, dans les cas sévères, une diminution de la conscience, voire un coma.

AMMONAPS aide l'organisme à éliminer les déchets azotés, réduisant ainsi le taux d'ammoniaque dans l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AMMONAPS

Ne prenez jamais AMMONAPS

- si vous êtes enceinte
- si vous allaitez
- si vous êtes allergique au principe actif ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre AMMONAPS :

- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, d'une altération de la fonction rénale ou d'autres affections où la rétention du sel de sodium contenu dans ce médicament peut aggraver votre état.
- si vous avez une altération des fonctions des reins ou du foie, car AMMONAPS est éliminé de l'organisme par les reins et le foie.

AMMONAPS doit être associé à un régime hypoprotéinique qui est établi spécialement pour vous par le médecin et le(a) diététicien(ne). Vous devez suivre ce régime très soigneusement.

AMMONAPS n'empêche pas complètement la survenue d'épisodes aigus d'hyperammoniémie et n'est pas approprié pour leur traitement, qui est une urgence médicale.

Si vous devez subir des examens de laboratoire, il est important de rappeler à votre médecin que vous prenez AMMONAPS car le phénylbutyrate de sodium peut influencer les résultats de certains examens de laboratoire.

Autres médicaments et AMMONAPS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez des médicaments contenant :

- de l'acide valproïque (un antiépileptique),
 - de l'halopéridol (utilisé dans certaines affections psychotiques),
 - des corticoïdes (médicaments de type cortisone servant à soulager les zones inflammatoires du corps),
 - du probénécide (pour le traitement de l'hyperuricémie associée au goût),
- vous devez en informer votre médecin.

Ces médicaments peuvent modifier l'effet d'AMMONAPS, et vous aurez besoin de contrôles sanguins plus fréquents. Si vous doutez de la composition de vos médicaments, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas AMMONAPS si vous êtes enceinte car ce médicament peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception fiable pendant votre traitement par AMMONAPS.

N'utilisez pas AMMONAPS si vous allaitez car ce médicament peut passer dans le lait et avoir des effets néfastes pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

AMMONAPS contient du sodium

Une petite cuillère blanche d'AMMONAPS granulés contient 149 mg de sodium.

Une cuillère moyenne jaune d'AMMONAPS granulés contient 408 mg de sodium.

Une grande cuillère bleue d'AMMONAPS granulés contient 1 200 mg de sodium.

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous devez prendre quotidiennement 2 petites cuillères blanches ou plus, ou 1 cuillère moyenne jaune ou grande bleue ou plus pendant une période prolongée, particulièrement si vous devez suivre un régime à faible teneur en sel (sodium).

3. Comment prendre AMMONAPS

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dosage

La dose quotidienne d'AMMONAPS sera calculée en fonction de votre tolérance aux protéines, de votre régime et de votre poids ou de votre surface corporelle. Vous devrez subir des examens de sang réguliers pour déterminer la dose quotidienne adaptée. Votre médecin vous indiquera la quantité de granulés que vous devez prendre.

Voie d'administration

Vous devez prendre AMMONAPS en doses également réparties dans la journée, par la bouche, ou par une gastrostomie (sonde qui va vers l'estomac à travers l'abdomen), ou par une sonde nasogastrique (qui va à l'estomac en passant par le nez).

AMMONAPS doit être pris en association avec un régime hypoprotéinique.

Vous devez prendre AMMONAPS à chaque repas ou prise de nourriture ; pour les petits enfants, 4 à 6 fois par jour.

Pour mesurer la dose :

- Secouez légèrement le flacon avant de l'ouvrir
- Utilisez la cuillère-mesure adaptée pour dispenser la quantité suivante de Ammonaps : 1,2 g = petite cuillère blanche; 3,3 g = cuillère moyenne jaune et 9,7 g = grande cuillère bleue
- Prenez une cuillère bombée de granulés dans le flacon
- Passez le dos d'une surface plate, par ex. la lame d'un couteau, sur le dessus de la cuillère pour éliminer l'excès de granulés
- Ce qui reste dans la cuillère est une cuillerée
- Prenez le nombre correct de cuillerées de granulés dans le flacon.

Lorsque le produit est pris par la bouche

Mélangez la dose mesurée à de la nourriture solide (telle que de la purée ou de la compote de pomme) ou à de la nourriture liquide (telle que de l'eau, du jus de pomme, du jus d'orange ou des préparations pour enfant sans protéine) et prenez-la immédiatement après l'avoir mélangée.

Pour les patients ayant une gastrostomie ou une sonde nasogastrique

Mélangez la dose à de l'eau jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de granulés secs (remuer la solution facilite la dissolution des granulés). Quand les granulés sont dissous dans l'eau, vous obtenez une solution d'aspect blanc laiteux. Prenez la solution immédiatement après l'avoir mélangée.

Vous devez prendre AMMONAPS et suivre un régime alimentaire à vie, sauf si vous bénéficiez d'une transplantation hépatique.

Si vous avez pris plus d'AMMONAPS que vous n'auriez dû

Les patients ayant pris de très fortes doses ont présenté :

- somnolence fatigue, sensation de tête vide et moins fréquemment, confusion,
- maux de tête,
- modification du goût,
- diminution de l'ouïe,
- désorientation,
- trouble de la mémoire,
- aggravation des problèmes neurologiques préexistants.

Si vous présentez une de ces manifestations, contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital le plus proche pour qu'un traitement adapté soit mis en route.

Si vous oubliez de prendre AMMONAPS

Vous devez prendre une dose avec votre repas suivant aussi rapidement que possible.

Assurez-vous qu'il y a un délai d'au moins trois (3) heures entre deux doses.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables potentiels est répertoriée ci-dessous.

Très fréquent :	Concerne plus d'un utilisateur sur 10
Fréquent :	Concerne 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquent :	Concerne 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rare :	Concerne 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rare :	Concerne moins d'une personne sur 10 000
Indéterminée :	Fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles

Effets indésirables très fréquents : menstruations irrégulières et aménorrhée.

Si vous avez une vie sexuelle active et que vos menstruations disparaissent, n'imaginez pas que ceci est dû à AMMONAPS. Si tel est le cas, veuillez en parler à votre médecin, l'absence de menstruations pouvant être associée à la grossesse (voir la section Grossesse et Allaitement ci-dessus).

Effets indésirables fréquents : variations du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), diminution de l'appétit, dépression, irritabilité, maux de têtes, évanouissement, rétention d'eau (œdème), modification du goût, douleur abdominale, vomissement, nausée, constipation, mauvaise odeur de la peau, rash, fonction rénale anormale, prise de poids, anomalie des tests de laboratoire.

Effets indésirables peu fréquents : carence en globules rouges à cause d'un appauvrissement de la moelle osseuse, ecchymoses, altération du rythme cardiaque, saignement rectal, irritation de l'estomac, ulcère gastrique, inflammation du pancréas.

Si des vomissements persistants surviennent, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver AMMONAPS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AMMONAPS

La substance active est le phénylbutyrate de sodium.

Un gramme de granulés d'AMMONAPS contient 940 mg de phénylbutyrate de sodium.

Les autres composants sont stéarate de magnésium et silice anhydre colloïdale.

Qu'est-ce que AMMONAPS et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés d'AMMONAPS sont blanchâtres.

Les granulés sont conditionnés dans des flacons en plastique équipés de bouchons de sécurité pour enfants. Chaque flacon contient 266 g ou 532 g de granulés. Trois cuillères (petite et blanche, moyenne et jaune et grande et bleue) sont fournies pour mesurer votre dose quotidienne.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suède

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>