

Spett.le Direttivo SIMMESN,

Nel corso degli ultimi due anni, l'azienda Swedish Orphan Biovitrum ha intrapreso un programma di ricerca clinica sull'utilizzo della combinazione di sodio benzoato e sodio fenilacetato per via endovenosa, nel trattamento delle emergenze iperammoniemiche associate ai disturbi del ciclo dell'urea, costituendo un board di esperti (Andrea Bordugo, Alberto Burlina, Roberto Cerone, Carlo Dionisi-Vici, Maria Alice Donati, Francesca Furlan, Rossella Parini, Elisabetta Pasquini, Marco Spada) che sulla base delle proprie conoscenze, competenze ed expertise, potessero evidenziare benefici e/o svantaggi dell'impiego di tale ausilio terapeutico.

Noi, membri del board sopra citato, giudichiamo che questo nuovo prodotto sia utile ed efficace nel trattamento delle iperammoniemie acute che si manifestano nei pazienti con difetto del ciclo dell'urea e pensiamo sia necessario mettere a disposizione dei colleghi metabolisti e neonatologi, un protocollo d'uso chiaro ed inequivocabile, che possa essere utilizzato nelle situazioni di emergenza da centri con esperienza limitata, per evitare al massimo gli errori di somministrazione. Integrando le informazioni relative al medicinale (AMMONUL®, registrato solamente negli Stati Uniti; approvazione FDA nel 2005) con le nozioni derivanti dalla nostra competenza clinica abbiamo elaborato dunque il protocollo allegato.

Sicuri che il lavoro portato a termine possa essere di ausilio per un corretto utilizzo di questo nuovo strumento terapeutico, desideriamo sottoporre alla vostra attenzione e valutazione la seguenti proposte:

- *Creare un collegamento (link) nel sito SIMMESN alla pagina Web delle linee guida europee per il trattamento dei disturbi del ciclo dell'urea*
- *Generare un collegamento del sito SIMMESN con il documento tecnico allegato, considerato che nelle suddette linee guida europee si menziona l'utilizzo della combinazione sodio benzoato - sodio fenilacetato per la gestione delle emergenze iperammoniemiche, per facilitare ai centri che si troveranno ad agire in condizioni di urgenza, l'impiego della combinazione, semplificandone la preparazione e l'utilizzo e prevenendone così un errato impiego.*

Ringraziando anticipatamente per l'attenzione, porgiamo distinti saluti.

Andrea Bordugo, Alberto Burlina, Roberto Cerone, Carlo Dionisi-Vici, Maria Alice Donati, Francesca Furlan, Rossella Parini, Elisabetta Pasquini, Marco Spada  
(firme sulla pagina successiva)

Austin J. v.  
Alberta Banking

MME

erowilov.

~~W. J. Medical Books~~

~~W. J. Finance & Planning~~

Men fly

MODALITÀ DI UTILIZZO DELLA COMBINAZIONE  
SODIO FENILACETATO + SODIO BENZOATO  
nel  
TRATTAMENTO DELLE CRISI IPERAMMONIEMICHE  
ASSOCIATE AI DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA

# CRISI IPERAMMONIEMICHE associate ai DISTURBI del CICLO dell'UREA: trattamento con SODIO FENILACETATO + SODIO BENZOATO

Il trattamento in emergenza del paziente con iperammonemia dipende da:

- A) **Assenza di diagnosi pregressa** (diagnosi differenziale da completare)
- B) **Paziente noto in scompenso.**

## A) PAZIENTE senza DIAGNOSI pregressa

### APPROCCIO TERAPEUTICO

#### NEONATO

**Prima della diagnosi finale**, in presenza di  $[NH_4^+] > 150 \mu\text{mol/l}$ , si suggerisce di procedere come segue:

1. **Sospensione immediata dell'assunzione di proteine** e somministrazione di un **adeguato apporto calorico** (glucosio per via parenterale o, quando possibile, formulazioni aproteiche per via enterale) per prevenire il catabolismo;
2. In funzione della valutazione clinica del paziente e degli iniziali parametri ematochimici:
  - a. Eventuale somministrazione di **carnitina, vit. B12, biotina e carbamilglutammato**.
  - b. Somministrazione di **sodio benzoato** in bolo ed arginina;
3. Appena disponibili i risultati diagnostici che confermino la presenza di un disturbo del ciclo dell'urea, se i livelli di  $[NH_4^+]$  sono ancora elevati, ricorrere all'utilizzo della **combinazione sodio fenilacetato+sodio benzoato** come segue (evitare la somministrazione del prodotto come bolo se non a distanza di almeno 6 ore da quello di sodio benzoato):

<b>Loading dose (bolo): 90-120 min</b>	
Sodio Fenilacetato + Sodio Benzoato (mg/Kg)	<b>Neonati e pazienti fino a 20 kg:</b> 250 mg/Kg + 250 mg/Kg = 2.5 ml soluzione/Kg*
Arginina	Dosaggio suggerito per neonati e pazienti fino a 20 kg ( <u>diagnosi di UCD confermata</u> , ma diagnosi differenziale da completare).

<b>Dose di mantenimento: 24 h</b>		
Sodio Fenilacetato + Sodio Benzoato (mg/Kg)	<b>Neonati e pazienti fino a 20 kg:</b> 250 mg/Kg + 250 mg/Kg = 2.5 ml soluzione/Kg* (Infusioni ripetute nell'arco di 24h fino a normalizzazione di NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )	
Arginina	Dosaggio suggerito per neonati e pazienti fino a 20 kg ( <u>diagnosi di UCD confermata</u> , ma diagnosi differenziale da completare).	Dosaggi modificati in funzione di diagnosi differenziale definitiva di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPS &amp; OTC;</li> <li>• ASS &amp; ASL.</li> </ul>



### Completamento diagnosi differenziale

NOTA: L'arginina può essere infusa sia insieme a sodio fenilacetato + sodio benzoato sia separatamente (in questo caso è più facile l'ottimizzazione della dose quando la diagnosi sarà completata)

4. Valutare la necessità di sottoporre il neonato a **dialisi**, qualora i livelli di [NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] non diminuissero nelle 4-6 ore successive al trattamento farmacologico oppure tendessero ad aumentare o rimanessero costantemente ≥500 µmol/l. Dialisi e concomitante somministrazione di sodio fenilacetato+sodio benzoato consentono di evitare il ri-accumulo di NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, grazie ad un incremento dell'eliminazione dell'azoto di scarto.\*

\*Ammonul Prescribing Information Leaflet

## ADULTO

**Prima della diagnosi differenziale finale**, in presenza di [NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> > 100 µmol/l, si suggerisce di procedere come segue:

1. **Sospensione immediata dell'assunzione di proteine** e somministrazione di un **adeguato apporto calorico** (glucosio per via parenterale o, quando possibile, formulazioni aproteiche per via enterale) per prevenire il catabolismo;
2. In funzione della valutazione clinica del paziente e degli iniziali parametri ematochimici:
  - a. Eventuale somministrazione di **carnitina, vit. B12, biotina e carbamilglutammato**.
  - b. Somministrazione di **sodio benzoato** in bolo ed arginina .

3. Appena disponibili i risultati diagnostici che confermino la presenza di un disturbo del ciclo dell'urea, se i livelli di  $[NH_4^+]$  sono ancora elevati, ricorrere all'utilizzo della **combinazione sodio fenilacetato+sodio benzoato** come segue (evitare la somministrazione del prodotto come bolo se non a distanza di almeno 6 ore da quello di sodio benzoato):

<b>Loading dose: 90-120 min</b>	
Sodio Fenilacetato + Sodio Benzoato (mg/Kg)	<b>Pazienti &gt;20kg:</b> 5.5 g/m <sup>2</sup> + 5.5 g/m <sup>2</sup> = 55 ml soluzione/ m <sup>2</sup> *
Arginina	Dosaggio suggerito per pazienti >20 Kg con UCD (diagnosi di UCD confermata, ma diagnosi differenziale da completare).

<b>Mantenimento: 24 h</b>		
Sodio Fenilacetato + Sodio Benzoato (mg/Kg)	<b>Pazienti &gt;20kg</b> 5.5 g/m <sup>2</sup> + 5.5 g/m <sup>2</sup> = 55 ml soluzione/ m <sup>2</sup> * (Infusioni ripetute nell'arco di 24h fino a normalizzazione di NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )	
Arginina	Dosaggio suggerito per pazienti >20 Kg ( <u>diagnosi di UCD confermata</u> , ma diagnosi differenziale da completare).	Dosaggi modificati in funzione di diagnosi differenziale definitiva di: CPS & OTC: ASS & ASL :



**Completamento diagnosi differenziale**

NOTA: L'arginina può essere infusa sia insieme a sodio fenilacetato + sodio benzoato sia separatamente (più facile l'ottimizzazione della dose quando la diagnosi sarà completata)

\* Ammonul Prescribing Information Leaflet

4. Valutare la necessità di sottoporre il paziente a **dialisi**, qualora i livelli di  $[NH_4^+]$  non diminuissero nelle 4-6 ore successive al trattamento farmacologico oppure tendessero ad aumentare o rimanessero costantemente  $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ . Dialisi e concomitante somministrazione di sodio fenilacetato+sodio benzoato consentono di evitare il ri-accumulo di  $NH_4^+$ , grazie ad un incremento dell'eliminazione dell'azoto di scarto.\*

\* Ammonul Prescribing Information Leaflet

## B) PAZIENTE IN SCOMPENSO, quindi paziente noto.

### APPROCCIO TERAPEUTICO

In caso di paziente con disturbo del ciclo dell'urea noto che vada incontro a scompenso:

1. Si sospenda l'assunzione di proteine e si fornisca al paziente un adeguato apporto calorico (via parenterale o enterale, se possibile)
2. Si sospenda l'assunzione di sodio fenilbutirrato (e/o sodio benzoato) per os e si valuti l'intervento farmacologico come segue, in funzione delle condizioni cliniche e dei livelli di  $[NH_4^+]$ :

Trattamento farmacologico	Loading Dose: 90-120 minuti	Mantenimento: 24 h
Sodio Fenilacetato + Sodio Benzoato (mg/Kg)	<b>Pazienti fino a 20 kg:</b> 250 mg/Kg + 250 mg/Kg = 2.5 ml soluzione/Kg*  <b>Pazienti &gt;20kg:</b> 5.5 g/m <sup>2</sup> + 5.5 g/m <sup>2</sup> = 55 ml soluzione/ m <sup>2</sup> * (Infusioni ripetute nell'arco di 24h fino a normalizzazione di $[NH_4^+]$ )	<b>Pazienti fino a 20 kg:</b> 250 mg/Kg + 250 mg/Kg = 2.5 ml soluzione/Kg*  <b>Pazienti &gt;20kg:</b> 5.5 g/m <sup>2</sup> + 5.5 g/m <sup>2</sup> = 55 ml soluzione/ m <sup>2</sup> * (Infusioni ripetute nell'arco di 24h fino a normalizzazione di $[NH_4^+]$ )
Arginina:	Dosaggi appropriati a difetto di: <ul style="list-style-type: none"><li>• CPS &amp; OTC;</li><li>• ASS &amp; ASL.</li></ul>	Dosaggi appropriati a difetto di: <ul style="list-style-type: none"><li>• CPS &amp; OTC;</li><li>• ASS &amp; ASL</li></ul>

3. Valutare la necessità di sottoporre il paziente a **dialisi** in funzione di ogni variazione dei livelli di  $[NH_4^+]$  e delle condizioni cliniche del paziente.

# MODALITA' DI PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DELLA SOLUZIONE DI SODIO FENILACETATO E SODIO BENZOATO.

## PREPARAZIONE

La soluzione di sodio fenilacetato e sodio benzoato (10%/10%) deve essere opportunamente diluita in soluzione di glucosio (10%) come segue:

**Peso del paziente: 0-20 kg**

	<b>Sodio fenilacetato e sodio benzoato® (ml di soluzione/ <u>kg</u> <u>paziente</u>)</b>	<b>Volume di soluzione di glucosio al 10% (ml / <u>kg</u> <u>paziente</u>)</b>	<b>Tempo di infusione</b>
<b>Dose di carico:</b>	2.5	≥ 22.5 ml	2 h
<b>Dose di mantenimento:</b>	2.5	≥ 22.5 ml	24 ore

**In particolare:**

**Formula per il calcolo del volume totale di soluzione di sodio fenilacetato + sodio benzoato da utilizzare:**

Peso del paziente(kg) x 2.5 (ml/kg) = ml di soluzione sodio fenilacetato + sodio benzoato

**Volume totale di soluzione di glucosio (10%):**

Il volume di soluzione di sodio fenilacetato & sodio benzoato calcolato andrà diluito in glucosio al 10% fino ad un volume totale/kg di 25 ml (ogni 2.5 ml di soluzione di sodio fenilacetato & sodio benzoato devono essere addizionati ad almeno 22,5 ml di soluzione glucosata).

Cioè:

2.5 ml di soluzione di sodio fenilacetato & sodio benzoato + 22.5 ml glucosio (10%) = 25 ml.

**Quindi:**

Le soluzioni diluite come sopra indicato forniranno al paziente:

250 mg/kg di sodio benzoato,

250 mg/kg di sodio fenilacetato.

Esempi:

- neonato di 4 Kg:

100 ml, cioè 10 ml soluzione di sodio fenilacetato e sodio benzoato + 90 ml glucosio(10%);

- bambino di 10 Kg:

250 ml, cioè 25 ml soluzione di sodio fenilacetato e sodio benzoato + 225 ml glucosio (10%);

- bambino di 20 kg:

500 ml, cioè 50 ml soluzione di sodio fenilacetato e sodio benzoato + 450 ml glucosio (10%)

**NOTA:** Il prodotto dovrà essere filtrato come da istruzione prima della diluizione.



## Peso del paziente: > 20 kg

	<b>Sodio fenilacetato e sodio benzoato® (ml di soluzione/ m<sup>2</sup> di superficie corporea)</b>	<b>Volume di soluzione di glucosio al 10% (ml/m<sup>2</sup> di superficie corporea)</b>	<b>Tempo di infusione</b>
<b>Dose di carico:</b>	55	≥ 550 ml	2 h
<b>Dose di mantenimento:</b>	55	≥ 550 ml	24 ore

### In particolare:

#### Formula per il calcolo del volume di soluzione di sodio fenilacetato + sodio benzoato da utilizzare:

$m^2$  superficie corporea x 55 ml/m<sup>2</sup> = ml di soluzione di sodio fenilacetato & sodio benzoato

#### Formula per il calcolo del volume di soluzione di glucosio (10%) in cui diluire il volume totale di soluzione di sodio fenilacetato + sodio benzoato necessario:

Il volume di soluzione di sodio fenilacetato e sodio benzoato calcolato andrà aggiunto ad un volume di soluzione glucosata al 10% di:

$m^2$  superficie corporea x 550 ml/m<sup>2</sup> = ml di soluzione di glucosio (10%)

#### Quindi:

Le soluzioni diluite come sopra indicato forniranno al paziente:

5.5 g/ m<sup>2</sup> di sodio benzoato,

5.5 g/ m<sup>2</sup> di sodio fenilacetato

Esempio:

- Adulto di 70 kg:

1149.5ml, cioè 104.5 ml soluzione di sodio fenilacetato e sodio benzoato + 1045 ml glucosio(10%)

#### NOTA:

Il prodotto dovrà essere filtrato come da istruzione prima della diluizione.

Le **aree di superficie corporea** possono essere calcolate con la **formula di Boyd**.

La tabella seguente ne riporta le stime.

(Tabella adattata da: Sharkey I. et al on behalf of the Chemotherapy Standardisation group of the United Kingdom Children's Cancer Study Group. British Journal of Cancer (2001) 85(1), 23-28)

**Area della superficie corporea (BSA) stimata con la formula di Boyd\***

Peso (kg )	BSA (m <sup>2</sup> )	Peso (kg )	BSA (m <sup>2</sup> )	Peso (kg )	BSA (m <sup>2</sup> )	Peso (kg )	BSA (m <sup>2</sup> )
20	0.79	26	0.95	39-43	1.3	65-69	1.8
21	0.82	25	0.97	44-48	1.4	70-75	1.9
22	0.85	28-29	1.0	49-53	1.5	76-81	2.0
23	0.87	30-34	1.1	54-58	1.6	82-87	2.1
24	0.9	35-38	1.2	59-64	1.7	88-90	2.2
25	0.92						

## IMPORTANTE

- ✚ La **diluizione del prodotto** indicata in tabella si consideri indicativa: adeguamenti opportuni dovranno essere fatti in funzione di **età** e condizioni generali del paziente (es valutazione della diuresi), poiché il volume totale di liquidi tollerabile (insieme a sali e nutrienti in esso solubilizzati) ne viene influenzato (esempio: neonato, 130/140 ml/Kg; bambino di 5-6 anni, 70/80 ml/kg).
- ✚ La **quantità di arginina** necessaria dovrà essere considerata per il calcolo dei volumi da somministrare al paziente. Le quantità sono riportate in valori ponderali per facilitare il calcolo, poiché sono disponibili in commercio soluzioni di arginina a diverse concentrazioni.
- ✚ **Contenuto in sodio**: ogni ml di soluzione di Ammonul (non diluito) contiene 30.5 mg di sodio.

## SOMMINISTRAZIONE

La somministrazione della soluzione di sodio fenilacetato + sodio benzoato, previamente diluita, deve essere effettuata mediante **catetere centrale**, secondo quanto indicato nella scheda del prodotto (*Ammonul Prescribing Information Leaflet*).

## MODALITA' DI CONSERVAZIONE DEL PRODOTTO

Riferirsi alla scheda del prodotto (*Ammonul Prescribing Information Leaflet*)

## *Bibliografia di riferimento*

- Summar. Journal of Pediatrics 2001; 38; S30-39
- Batshaw et al. Journal of pediatrics 2001; 138: S46-55
- Picca et al. Semin Nephrol 2008; 28: 477-480
- Feillet & Leonard. JIMD 1998; 21 (Suppl 1): 101-111
- Bachmann. Eur J Pediatr 2003; 162: 410-416
- Leonard & Morris. Semin Neonatol 2002; 7: 27-35
- Brusilow & Maestri. Advances in Pediatrics. 1996
- Enns. NEJM 2007;356:2282-92.
- Brusilow & Harwich. In "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease". Scriver et al. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1909-64. 258
- Ahrens et al. (The Urea Cycle Disorders Conference Group) J Pediatr 2001;138:S1-S5.
- Prophanphoj et al. J Inherit Metab Dis. 2000 Mar;23(2):129-36.
- Häberle et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012 May 29;7:32.