

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RAVICTI 1,1 g/ml перорална течност

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml течност съдържа 1,1 g глицерол фенилбутират (glycerol phenylbutyrate). Това съответства на плътност 1,1 g/ml.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална течност

Бистра, безцветна до бледожълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

RAVICTI е показан за употреба като допълнителна терапия при хронично лечение на пациенти с нарушения на цикъла на уреята (urea cycle disorders, UCDs), включително с дефицит на карбамил фосфат синтетаза I (carbamoyl phosphate synthetase I, CPS), орнитин карбомойлтрансфераза (ornithine carbamoyltransferase, OTC), аргининосукцинат синтетаза (argininosuccinate synthetase, ASS), аргининосукцинат лиаза (argininosuccinate lyase, ASL), аргиназа I (arginase, ARG) и орнитин транслоказа (синдром на дефицита на хиперорнитинемия-хипермонемиия хомоцитрулинурия (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria, ННН), които не могат да се овладеят като се ограничава храната, богатата на протеини, и/или само с добавка на аминокиселина.

RAVICTI трябва да се използва с ограничение на протеина в храната и в някои случаи с хранителни добавки (напр. есенциални аминокиселини, калорийни добавки без протеин).

4.2 Дозировка и начин на приложение

RAVICTI трябва да се предписва от лекар с опит в лечението на UCDs.

Дозировка

RAVICTI трябва да се използва като се ограничава храната, богатата на протеини и някои хранителни добавки (напр. есенциални аминокиселини, аргинин, цитрулин, калорийни добавки без протеин) в зависимост от необходимия дневен прием на протеини в храната, за подпомагане на растежа и развитието.

Дневната доза трябва да бъде индивидуално коригирана според поносимостта на пациента към протеини и необходимия дневен прием на протеини с храната.

Терапията с RAVICTI може да се прилага цял живот, освен ако не се предприеме ортотопична чернодробна трансплантация.

Възрастни и деца

Препоръчителната доза е различна за пациенти, нелекувани досега с фенилмаслена киселина, и за пациенти, преминаващи от натриев фенилбутират или от инжекция натриев фенилацетат/натриев бензоат към RAVICTI.

Препоръчителната обща дневна доза RAVICTI се базира на телесната повърхност в диапазона от 4,5 ml/m²/ден до 11,2 ml/m²/ден (5,3 g/m²/ден до 12,4 g/m²/ден), като трябва да се има предвид следното:

Общата дневна доза трябва да се раздели на равни количества и да се дава с всяко хранене (напр. три до шест пъти на ден). Всяка доза трябва да се закръгли нагоре с точност до 0,1 ml за пациенти на възраст под 2 години и 0,5 ml за пациенти на възраст 2 години или по-големи.

Препоръчителна първоначална доза при пациенти, нелекувани с фенилбутират

- 8,5 ml/m²/ден (9,4 g/m²/ден) при пациенти с телесна повърхност (ТП) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/ден (8 g/m²/ден) при пациенти с ТП ≥ 1,3 m²

Начална доза при пациенти, преминаващи от натриев фенилбутират към RAVICTI

Пациентите, преминаващи от натриев фенилбутират към RAVICTI, трябва да получават доза RAVICTI, която съдържа същото количество фенилмаслена киселина. Преминаването става както следва:

- Обща дневна доза RAVICTI (ml) = обща дневна доза таблетки натриев фенилбутират (g) x 0,86
- Обща дневна доза RAVICTI (ml) = обща дневна доза прах натриев фенилбутират (g) x 0,81

Начална доза при пациенти, преминаващи от инжекция натриев фенилацетат/натриев бензоат към RAVICTI

След като бъдат стабилизирани с контролирани нива на амоняк, пациентите, преминаващи от натриев фенилацетат/натриев бензоат към RAVICTI, трябва да получат доза RAVICTI на горната граница на терапевтичния диапазон (11,2 ml/m²/ден), като измерванията на плазмения амоняк насочват по-нататъшното дозиране.

Препоръчителната дневна схема на дозиране от 8,5 ml/m²/ден - 11,2 ml/m²/ден за период от до 24 часа за пациенти, стабилизирани без следваща хиперамониемия, е както следва:

- Стъпка 1: 100% доза натриев фенилацетат/натриев бензоат и 50% доза RAVICTI за 4-8 часа;
- Стъпка 2: 50% доза натриев фенилацетат/натриев бензоат и 100% RAVICTI за 4-8 часа;
- Стъпка 3: прекратяване на натриев фенилацетат/натриев бензоат и пълна доза RAVICTI, продължена според схемата на хранене за 4-8 часа.

За данни относно фармакодинамичните и фармакокинетичните свойства в тази възрастова група, вижте точки 5.1 и 5.2.

Коригиране на дозата и наблюдение при възрастни и деца

Дневната доза трябва да се коригира индивидуално според прогнозирания капацитет за синтез на урея, ако има такъв, поносимостта към протеини и необходимия дневен прием на протеини в храната, за подпомагане на растежа и развитието. Протеините в храната, представляват около 16% азот съобразно теглото. Като се има предвид, че 47% от азота, съдържащ се в храната, се отделя като отпаден продукт и около 70% от приложената доза 4-фенилмаслена киселина (phenylbutyric acid, PBA) ще се преобразува в пикочен фенилацетилглутамин (urinary phenylacetylglutamine, U-PAGN), прогнозираната начална доза глицерол фенилбутират за период от 24 часа е 0,6 ml глицерол фенилбутират на грам съдържащ се в храната протеин, погълнат за период от 24 часа, приемайки, че целият отпаден азот е покрит от глицерол фенилбутират и отделен като фенилацетилглутамин (phenylacetylglutamine, PAGN).

Коригиране на дозата въз основа на плазмения амоняк

Дозата глицерол фенилбутират трябва така да се коригира, така че на гладно да достигне ниво на плазмен амоняк, което е по-малко от половината от горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) при пациенти на 6 и повече години. При бебета и малки деца (обикновено на

възраст под 6 години), стойността на първия измерен амоняк сутрин, трябва да се поддържа под ULN, тъй като при тях е проблемно да се установят стойностите на амоняк на гладно, поради честите хранения.

Коригиране на дозата въз основа на фенилацетилглутамин в урината

Стойностите на U-PAGN могат да се използват в помощ на коригирането на дозата глицерол фенилбутират и за оценка на съответствието. Всеки грам U-PAGN, отделен за 24 часа, покрива отпадния азот, генериран от 1,4 грама протеин в храната. Ако отделянето на U-PAGN е недостатъчно да покрие дневния прием на протеин в храната, и амонякът на гладно е повече от половината препоръчана ULN, дозата глицерол фенилбутират трябва да се завиши. Количеството на коригирането на дозата трябва да съответства на количеството протеин в храната, който не е покрит, както е показано от нивото на U-PAGN за 24 часа и изчислената доза глицерол фенилбутират, необходима на грам погълнат протеин с храната.

Spot-концентрациите на U-PAGN под следните нива могат да показват неправилно приложение на лекарствения продукт и/или липса на съответствие:

- 9000 микрограма (mcg)/ml за пациенти на възраст под 2 години
- 7000 микрограма (mcg)/ml за пациенти на възраст ≥ 2 години с ТП $\leq 1,3$
- 5000 микрограма (mcg)/ml за пациенти на възраст ≥ 2 години с ТП $> 1,3$

Ако спотовите концентрации на U-PAGN спаднат под тези нива, оценете съответствието с лекарствения продукт и/или ефикасността на приложението на лекарствения продукт (напр. чрез сонда) и преценете увеличаване на дозата глицерол фенилбутират при пациентите със съответствие, за да се получи оптимален контрол на амоняка (в границите на нормата за пациентите под 2 години и по-малко от половината ULN при по-възрастните пациенти на гладно).

Коригиране въз основа на плазмен фенилацетат и фенилацетилглутамин

Симптомите на повръщане, гадене, главоболие, сънливост, объркване при отсъствие на повишени стойности на амоняк или съпътстващо заболяване, може да са признаци за токсичност на фенилацетатна киселина (phenylacetic acid, PAA) (вж. точка 4.4, PAA токсичност). Затова измерването на нивата на плазмените PAA и PAGN може да е полезно за определяне на дозите. Съотношението на плазмената PAA към PAGN (и двете измерени в mcg/ml) е било общо по-малко от 1 при пациенти без натрупване на PAA. При пациенти със съотношение PAA към PAGN над 2,5, допълнителното увеличаване на дозата глицерол фенилбутират може да не увеличи формирането на PAGN, дори и плазмените концентрации на PAA да са увеличени поради насищане на свързването. В такива случаи, увеличението на честотата на дозиране може да доведе до по-ниско ниво на плазмена PAA и съотношение PAA към PAGN. Когато се променя дозата глицерол фенилбутират, трябва да се наблюдават внимателно нивата на амоняка.

Дефицит на N-ацетилглутамат синтаза (N-acetylglutamate synthase, NAGS) и ЦИТРИН (цитрулинемия тип 2)

Безопасността и ефикасността на RAVICTI за лечението на пациенти с дефицит на N-ацетилглутамат синтаза (NAGS) и ЦИТРИН (цитрулинемия тип 2) не са установени.

Педиатрична популация

Дозировката е една и съща за възрастни и педиатрични пациенти.

Пропусната доза

Всяка пропусната доза трябва да се приеме веднага щом това се установи. Ако следващата планирана доза е в рамките на 2 часа за възрастни и в рамките на 30 минути за деца пропуснатата доза не трябва да се приема, а да се възобнови обичайната схема на прилагане. Дозата не трябва да се удвоява, за да се компенсира пропусната доза.

Специални популации

Старческа възраст (65 и повече години)

Клиничните проучвания на RAVICTI не включват достатъчен брой участници на възраст ≥ 65 години, за да се определи дали те реагират различно от по-младите участници. Като цяло, подборът на доза за пациент в старческа възраст трябва да се извършва внимателно, като обикновено се започва с най-ниската стойност на дозовия диапазон, което отразява по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и съпътстващо заболяване или терапия с друг лекарствен продукт.

Чернодробна недостатъчност

Пациентите с тежка степен на чернодробна недостатъчност могат да имат намалена способност за преобразуване на РАА и по-високо съотношение плазмена РАА към PAGN, тъй като в черния дроб РАА се преобразува в PAGN. Затова дозата при възрастни и педиатрични пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробна недостатъчност трябва да започва от най-ниската стойност на препоръчителния дозов диапазон ($4,5 \text{ ml/m}^2/\text{ден}$), като се поддържа в най-ниската доза, необходима за контрол на нивото на амоняк на пациента. Съотношението на плазмената РАА към PAGN над 2,5 може да показва насищане на способността за преобразуване на РАА в PAGN и нужда от намаляване на дозата и/или увеличаване честотата на дозиране. Съотношението на плазмената РАА към PAGN може да бъде полезно при наблюдение на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречна увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с UCD с бъбречна недостатъчност; безопасността на глицерол фенилбутират при пациенти с бъбречна недостатъчност е неизвестна. RAVICTI трябва да се използва с внимание при пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност. За предпочитане е при такива пациенти, лечението да започне и да се поддържа с най-ниската доза, необходима за контрол на нивата на амоняк в кръвта.

Начин на приложение

Перорално и гастроентерално приложение.

RAVICTI трябва да се приема по време на хранене и да се прилага директно в устата, чрез спринцовка за перорални форми. Лекарственият продукт не трябва да се добавя или разбърква в голям обем друга течност, тъй като глицерол фенилбутират е по-тежък от водата и това може да доведе до непълно приложение. Провеждани са проучвания за съвместимост (вж. точка 4.5). RAVICTI може да се добави към малко количество ябълково пюре, кетчуп или тиквено пюре и трябва да се използва в рамките на 2 часа, когато се съхранява на стайна температура (25°C). Лекарственият продукт може да се смесва с лечебни храни (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, поликоза, Pro Phree и цитрулин) и да се използва в рамките на 2 часа, когато се съхранява при 25°C или до 24 часа, когато е поставен в хладилник.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че пероралните спринцовки, притежаващи SE маркировка, съвместими с интегрираната в бутилката вложка за спринцовка, с подходящ размер за предписания обем на дозиране, могат да бъдат получени в аптека (вж. точка 6.6).

Бутилката RAVICTI трябва да се отвори чрез натискане на капачката и завъртане наляво. Върхът на спринцовката за перорални форми трябва да се постави във вложката за спринцовка и бутилката да се обърне надолу заедно със спринцовката за перорални форми. След това спринцовката за перорални форми трябва да се напълни чрез издърпване на буталото надолу, докато се напълни с предписаното количество лекарствен продукт. По спринцовката за перорални форми трябва да се почука, за да се премахнат въздушните мехурчета, като същевременно се уверите, че е напълнена с правилното количество течност. Течността може да се глътне от спринцовката за перорални форми или тя може да бъде прикрепена към гастростомна или назогастрална сонда. За всички дози, взимани в рамките на един ден трябва

да се използва една и съща спринцовка за перорални форми. Важно е спринцовката за перорални форми да се съхранява чиста и суха между дозиранията. Спринцовката за перорални форми не трябва да се изплакват между дневните дози, тъй като наличието на вода разгражда глицерол фенилбутирата. След използване бутилката трябва да се затвори добре. Спринцовката за перорални форми трябва да се изхвърли след последната доза за деня.

RAVICTI може да се прилага с медицинска силиконова градуирана назогастрална или гастростомна сонда с CE маркировка за пациентите, които не могат да приемат лекарствения продукт през устата.

За допълнителна информация относно начина на приложение и проучвания за съвместимост/стабилност при употреба, моля, вижте точка 6.6.

Подготовка за приложение с назогастрална или гастростомна сонда

Проучванията *in vitro*, оценяващи процента на възстановяване на общата доставена доза с назогастрални, назойеюнални или гастростомни сонди, показват, че процентът на възстановената доза е >99% за дози ≥ 1 ml и 70% за доза 0,5 ml. Пациентите, които могат да преглъщат течности, трябва да приемат RAVICTI перорално, дори и тези с назогастрална и/или гастростомна сонда. Но при пациентите, които не могат да преглъщат течности, може да се използва назогастрална или гастростомна сонда за приложението на RAVICTI, както следва:

- Трябва да се използва спринцовката за перорални форми за изтегляне на предписаната доза RAVICTI от бутилката.
- Върхът на спринцовката за перорални форми трябва да се прикрепи към назогастралната/гастростомната сонда.
- За да се въведе RAVICTI в сондата трябва да се използва буталото на спринцовката за перорални форми.
- След приложение трябва да се изплакне веднъж с 10 ml вода или лечебна храна и да се остави да изсъхне.

Не се препоръчва да се прилага доза от 0,5 ml или по-малко с назогастрална, гастростомна или назойеюнална сонда поради ниското възстановяване на лекарството при дозиране.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество.
- Лечение на остра хиперамиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дори по-време на лечението с глицерол фенилбутират, при част от пациентите може да се появи остра хиперамиемия, включително хиперамиемична енцефалопатия.

Намалена абсорбция на фенилбутират при панкреатична недостатъчност или малабсорбция на червата

Екзокринните панкреатични ензими хидролизират глицерол фенилбутират в тънките черва, като разделят активната половина, фенилбутират, от глицерола. Този процес позволява на фенилбутирата да се абсорбира в циркулацията. Ниските нива или липсата на панкреатични ензими или заболяване на червата, водещи до малабсорбция на мазнините, могат да доведат до намалено или липсващо усвояване на глицерол фенилбутират и/или абсорбция на фенилбутират и намален контрол на плазмения амоняк. Нивата на амоняка трябва да се наблюдават внимателно при пациентите с панкреасна недостатъчност или малабсорбция на червата.

Невротоксичност

При пациенти с рак, получавали РАА интравенозно, са съобщавани обратими клинични прояви на невротоксичност (напр. гадене, повръщане, сънливост), свързани с нивата на фенилацетат, вариращи в диапазона 499-1285 mcg/ml. Трябва да се очакват високи нива на РАА при пациенти (особено при деца на възраст < 2 месеца) с необясними сънливост, объркване, гадене и летаргия, които имат нормални или ниски нива на амоняк, макар че такива не са наблюдавани в клиничните изпитвания, включващи пациенти с UCD.

Ако симптомите повръщане, гадене, главоболие, сънливост или объркване присъстват при липсата на високи нива на амоняк или други съпътстващи болести, измерете плазмената РАА и плазмената РАА към PAGN, трябва да се обмисли намаляване на дозата глицерол фенилбутират или да се увеличи честотата на прилагане, ако нивата на РАА надвишат 500 mcg/ml, а съотношението на плазмената РАА към PAGN надвиши 2,5.

Мониторинг и лабораторни изследвания

Дневната доза трябва да се коригира индивидуално според прогнозирания капацитет за синтез на урея (ако има такъв), аминокиселинния профил, поносимостта към протеини и необходимият дневен прием на протеини в храната, за подпомагане на растежа и развитието. Може да са необходими допълнителни хранителни добавки, съдържащи аминокиселини, за да се поддържат есенциалните аминокиселини и аминокиселините с разклонена верига в границите на нормата. Допълнителното коригиране може да се основава на наблюдението на плазмения амоняк, глутамин, U-PAGN и/или плазмената РАА и PAGN, както и съотношението на плазмена РАА към PAGN (вж. точка 4.2).

Възможност други лекарствени продукти да влияят на амоняка

Кортикостероиди

Използването на кортикостероиди може да причини разпад на протеините в организма и увеличаване на нивата на плазмен амоняк. Наблюдавайте внимателно нивата на амоняка, когато се използват едновременно кортикостероиди и глицерол фенилбутират.

Валпроева киселина и халоперидол

Халоперидол и валпроева киселина може да предизвикат хиперамониемия. Наблюдавайте внимателно нивата на амоняка, когато се налага да се използва валпроева киселина или халоперидол при пациенти с UCD.

Пробенецид

Пробенецид може да инхибира бъбречната екскреция на метаболитите на глицерол фенилбутират, включително PAGN.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.6).

Бременност

RAVICTI не трябва да се прилага по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с глицерол фенилбутират, вж. точка 4.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба на лекарствените продукти, за които е известно, че инхибират липазата, тъй като глицерол фенилбутиратът се хидролизира от храносмилателната липаза във фенилмаслена киселина и глицерол. Това може да се свързва с

повишен риск от взаимодействия между лекарствения продукт с липазни инхибитори и с липазата в заместителна терапия на панкреатичен ензим.

Не може да се изключи потенциален ефект по отношение на изоензим CYP2D6, затова се препоръчва пациентите, които получават лекарствени продукти, субстрати на CYP2D6, да са внимателни.

Глицерол фенилбутиратът и неговите метаболити, РАА и РВА, са показали, че са слаби индуктори на ензима CYP3A4 *in vivo*. *In vivo* експозицията на глицерол фенилбутират е довела до намалена системна експозиция на мидазолам от около 32% и увеличена експозиция на 1-хидроксид метаболит на мидазолам, което предполага, че прилагането на глицерол фенилбутират в стационарно състояние води до индукция на CYP3A4. Възможно е взаимодействие между глицерол фенилбутират като индуктор на CYP3A4 и тези продукти, предимно метаболизирани от CYP3A4 пътя. Затова терапевтичните ефекти и/или нивата на метаболитите на лекарствените продукти, включително някои перорални контрацептиви, които са субстрати на този ензим, могат да се намалят, а техният пълен ефект не може да се гарантира след едновременно приложение с глицерол фенилбутират.

Други лекарствени продукти, като кортикостероиди, валпроева киселина, халоперидол и пробенецид, може да имат потенциал да засегнат нивата на амонияка, вж. точка 4.4.

Ефектите на глицерол фенилбутират върху цитохром Р450 (CYP) 2C9 изоензима и потенциала за взаимодействие с цефекоксид са проучени при хора, без да се наблюдават доказателства за взаимодействие.

Ефектите на глицерол фенилбутират върху други CYP изоензими не са проучени при хора и не могат да се изключат.

Проучванията за несъвместимости са демонстрирали химична и физична стабилност на глицерол фенилбутират при използването му със следните храни и хранителни добавки: ябълково пюре, кетчуп, тиквено пюре и пет лекарствени препарата (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, поликоза, Pro Phree и цитрулин), обичайно приемани от пациенти с UCD (вж. точка 4.2)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Използването на RAVICTI при жени с детероден потенциал трябва да се придружава от използване на ефективна контрацепция (вж. точка 4.4).

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Има ограничени данни от употребата на глицерол фенилбутират при бременни жени. Глицерол фенилбутират не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с глицерол фенилбутират, вижте точка 4.4.

Кърмене

Не е известно дали глицерол фенилбутиратът/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с глицерол фенилбутират, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Глицерол фенилбутиратът не оказва влияние върху фертилитета или репродуктивната функция при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3). Липсват данни за фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

RAVICTI може да повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, като се има предвид, че лечението с глицерол фенилбутират може да причини замаяност или главоболие (вж. точка 4.8). Пациентите не трябва да шофират и работят с машини, докато имат тези нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции е базирана на експозицията на 114 пациенти с UCD (65 възрастни и 49 деца на възраст между 2 месеца и 17 години) с дефицити на CPS, OTC, ASS, ASL, ARG или HHH в 4 краткосрочни и 3 дългосрочни клинични проучвания, в които 90 пациенти са завършили 12-месечна терапия (медиана на експозиция = 51 седмици).

В началото на лечението може да се появи болка в корема, гадене, диария и/или главоболие; тези реакции обикновено изчезват в рамките на няколко дни, дори и ако лечението се продължи. Най-често съобщаваните нежелани реакции (>5%) по време на лечението с глицерол фенилбутират са били диария, флатуленция и главоболие (8,8% всяко); намален апетит (7,0%), повръщане (6,1%) и умора, гадене и нетипична кожна миризма (5,3% всяко).

Допълнителни нежелани реакции са оценени в клинично проучване, включващо 16 пациенти с UCD на възраст под 2 месеца. Медианата на експозицията е била 10 месеца (диапазон от 2 до 20 месеца).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Всяка нежелана реакция, докладвана при един пациент, отговаря на критериите за „нечести“. Поради малката UCD популация и малката база данни за безопасност на лекарствения продукт (N=114), честотата на нежеланите реакции за „редки“ и „много редки“ не е известна.

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции

Системо- органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Гастроинтестинална вирусна инфекция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, повишен апетит
	Нечести	Хипоалбуминемия, хипокалиемия
Психични нарушения	Чести	Отвращение към храна
Нарушения на нервната	Чести	Замаяност, главоболие, тремор

система	Нечести	Дисгеузия, летаргия, парестезия, психомоторна хиперактивност, сънливост, нарушение на говора
	Нечести	Обърканост, депресивно настроение
Сърдечни нарушения	Нечести	Камерна аритмия
Съдови нарушения	Нечести	Горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Дисфония, епистаксис, запушен нос, орофарингеална болка, дразнене на гърло
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Флатуленция, диария, повръщане, гадене, коремна болка, диспепсия, подуване на корема, запек, орален дискомфорт, повдигане
	Нечести	Дискомфорт в коремната област, нетипични изпражнения, суха уста, оригване, остри позиви за дефекация, болка в горната част на корема и/или долната част на корема, болезнена дефекация, стеаторея, стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Болка в жлъчката
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Нетипична миризма на кожата, акне
	Нечести	Алоpecia, хиперхидроза, обрив със сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в гърба, отичане на ставите, мускулни спазми, болки в крайниците, плантарен фасциит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Болка в пикочния мехур
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Метрорагия
	Нечести	Аменорея, нередовна менструация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, периферен едем
	Нечести	Глад, пирексия
Изследвания	Чести	Повишен аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, анионна разлика, намален брой лимфоцити, намален витамин D
	Нечести	Повишен калий в кръвта, Повишени кръвни триглицериди, промени в електрокардиограма, повишени липопротеини с ниска плътност, удължено протромбиново време, повишен брой бели кръвни клетки, увеличено тегло, намалено тегло

Педиатрична популация

Нежеланите реакции, докладвани при повече педиатрични, отколкото възрастни пациенти, по време на лечение с глицерол фенилбутират, включват болка в горната част на корема (3 от 49 педиатрични [6,1%] спрямо 1 от 51 възрастни [2,0%]) и увеличена анионна дупка (2 от 49 педиатрични [4,1%] спрямо 0 от 51 възрастни [0%]).

В едно допълнително дългосрочно (24-месечно), неконтролирано, открито клинично проучване безопасността на RAVICTI е оценена при 16 пациенти с UCD на възраст под 2 месеца и 10 педиатрични пациенти с UCD на възраст от 2 месеца до по-малко от 2 години. Медианата на експозицията е била 10 месеца (диапазон от 2 до 20 месеца), а медианата на експозицията при пациентите на възраст от 2 месеца до под 2 години, и била 9 месеца (диапазон от 0,2 до 20,3 месеца). Нежеланите реакции са обобщени по-долу.

Таблица 2. Списък на нежеланите реакции при пациенти на възраст под 2 месеца

Системо-органен клас Предпочитан термин	Общо (N=16)
Нарушения на кръвта и лимфната система	2 (12,5%)
Анемия	1 (6,3%)
Тромбоцитоза	1 (6,3%)
Нарушения на метаболизма и храненето	1 (6,3%)
Хипофагия	1 (6,3%)
Стомашно-чревни нарушения	3 (18,8%)
Диария,	2 (12,5%)
Констипация	1 (6,3%)
Флатуленция	1 (6,3%)
Гастроезофагеален рефлукс	1 (6,3%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	3 (18,8%)
Обрив	3 (18,8%)
Изследвания	4 (25%)
Понижено ниво на аминокиселини	1 (6,3%)
Повишена гамаглутамилтрансфераза	1 (6,3%)
Повишени чернодробни ензими	1 (6,3%)

Таблица 3. Списък на нежеланите реакции при пациенти на възраст от 2 месеца до под 2 години

Системо-органен клас Предпочитан термин	Общо (N=10)
Стомашно-чревни нарушения	2 (20%)
Констипация	1 (10%)
Диария	1 (10%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	2 (20%)
Екзема	1 (10%)
Набраздяване на ноктите	1 (10%)
Обрив	1 (10%)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

РАА, активният метаболит на глицерол фенилбутират, се свързва с признаци и симптоми на невротоксичност (вж. точка 4.4) и може да се кумулира в пациенти, които са предозирани. В случай на предозиране, приемът на лекарствения продукт трябва да се прекрати и пациентът да се наблюдава за някакви признаци или симптоми на нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други средства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, различни средства повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX09

Механизъм на действие

Глицерол фенилбутиратът е лекарствен продукт, свързващ се с азота. Това е триглицерид, съдържащ 3 молекули РВА, закачени за глицеролна основа.

UCDs са наследствени дефицити на ензими или транспортери, необходими за синтеза на урея от амониак (NH_3 , NH_4^+). Липсата на тези ензими или транспортери води до натрупване на токсични нива на амониак в кръвта и мозъка на засегнатите пациенти. Глицерол фенилбутиратът се хидролизира от панкреатичните липази, за да се получи РВА, която се преобразува от бета окисляването до РАА - активната половина на глицерол фенилбутирата. РАА се свързва с глутамина (който съдържа 2 молекули азот), чрез ацетилизация в черния дроб и бъбреците, за да формира PAGN, която се отделя чрез бъбреците. На моларно ниво PAGN, също като уреята, съдържа 2 мола азот и предоставя алтернативен транспорт за елиминиране на отпадния азот.

Фармакодинамични ефекти

Фармакологични ефекти

В обобщения анализ на проучвания, където пациентите преминават от натриев фенилбутират към глицерол фенилбутират $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ на амониака е била 774,11 и 991,19 [(микромола/л)*час] по време на лечението с глицерол фенилбутират и натриев фенилбутират, съответно ($n = 80$, съотношение на средногеометричните 0,84; 95% доверителни интервали 0,740, 0,949).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът от многократни дози глицерол фенилбутират 13,2 g/ден и 19,8 g/ден (около 69% и 104% от максималната препоръчителна дневна доза) върху QTc интервала е оценяван в рандомизирано, плацебо- и активно контролирано (моксифлоксацин 400 mg), кръстосано проучване с четири лечебни рамена при 57 здрави участници. Горната граница на едностранен 95% ДИ за най-обширния плацебо-коригиран, коригиран на основа изходно ниво QTc, базирана на метода на индивидуална корекция (QTcI) за глицерол фенилбутират, е под 10 ms, демонстрираща, че глицерол фенилбутират няма удължаващ ефект за QT/QTc. Анализът на чувствителността е потвърден от значимо QTc удължаване на положителния контрол, моксифлоксацин.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания при възрастни пациенти с UCDs

Активно-контролирано, 4-седмично, неинфериорно, заслепено, кръстосано проучване (Проучване 1)

Рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано кръстосано, неинфериорно проучване (Проучване 1) сравнява еквивалентни дози глицерол фенилбутират със натриев фенилбутират, като оценява 24-часовите нива на амониак във венозна кръв при пациенти с UCDs, които са били на натриев фенилбутират преди включването за контрол на техните UCDs. От пациентите се изисквало да имат диагноза за UCD, включваща дефицити на CPS, OTC или ASS, потвърдена от ензимни, биохимични или генетични изследвания. Пациентите не трябвало да имат клинични данни за хиперамониемия при включването и не им било позволено да получават лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават нивата на амониак (напр.

валпроат), увеличават протеиновия катаболизъм (напр. кортикостероиди) или значимо повлияват бъбречния клирънс (напр. пробенецид).

Глицерол фенилбутиратът е бил не по-малко ефикасен от натриевия фенилбутират по отношение на 24-часовата AUC за амоняк. В този анализ са били оценявани четиридесет и четири пациенти. Средните 24-часови AUCs за амоняка във венозна кръв по време на дозиране в стационарно състояние са били 866 микромола/л*час и 977 микромола/л*час съответно с глицерол фенилбутират и натриев фенилбутират ($n = 44$, съотношение на средногеометрични 0,91; 95% доверителни интервали 0,799, 1,034).

В съответствие с плазмения амоняк, нивата на кръвен глутамин са били по-ниски по време на лечението с глицерол фенилбутират в сравнение с натриев фенилбутират във всяко рамо на кръстосаното проучване (намаление от $44,3 \pm 154,43$ микромола/л след глицерол фенилбутират в сравнение с NaPBA; $p = 0,064$, t -тест по двойки; $p = 0,048$, тест на Wilcoxon за две зависими извадки).

Открито неконтролирано разширено проучване при възрастни

Дългосрочно (12 месеца), неконтролирано, открито проучване (Проучване 2) е било проведено за оценка на месечния контрол на амоняк и хиперамониемична криза за 12-месечен период. Общо 51 възрастни пациенти, включващи дефицити на CPS, OTC, ASS, ASL, ARG и HHH, са били включени в проучването и всички с изключение на 6 пациенти са преминали от натриев фенилбутират на еквивалентни дози глицерол фенилбутират. Нивата на амоняка във венозна кръв са били мониторираны на месечна основа. Средните стойности на амоняка във венозна кръв на гладно при възрастни в Проучване 2 са били в границите на нормата по време на дългосрочното лечение с глицерол фенилбутират (диапазон: 6-30 микромола/л). От 51 възрастни пациенти, участващи в Проучване 2, 7 пациенти (14%) съобщават общо 10 хиперамониемични кризи по време на лечението с глицерол фенилбутират в сравнение с 9 пациенти (18%), които са съобщили общо 15 кризи за 12 месеца преди влизане в проучването, докато са били на лечение с натриев фенилбутират.

Педиатрична популация

Клинични проучвания при педиатрични пациенти с UCDs

Ефикасността на глицерол фенилбутират при педиатрични пациенти на възраст от 2 месеца до 17 години, включително дефицити на OTC, ASS, ASL и ARG, е оценена в 2 открити проучвания с фиксирана последователност, с преминаване от натриев фенилбутират на еквивалентни дози глицерол фенилбутират (Проучвания 3 и 4). Проучване 3 продължило 14 дни, а Проучване 4 - 10 дни.

И в двете педиатрични проучвания глицерол фенилбутиратът показал, че не е по-малко ефикасен от натриевия фенилбутират по отношение на контрола на амоняк. В обобщения анализ на краткосрочните проучвания при деца (Проучване 3 и Проучване 4) плазменият амоняк бил значително по-нисък след преминаването на глицерол фенилбутират; $AUC_{0-24ч}$ на амоняка била 626,79 и 871,72 (микромола/л)*час по време на лечението с глицерол фенилбутират и натриев фенилбутират съответно ($n = 26$, съотношение на средногеометрични 0,79; 95% доверителни интервали 0,647, 0,955).

Средните нива на глутамин в кръвта също били незначимо по-ниски след лечението с глицерол фенилбутират в сравнение с това с фенилбутират от $-45,2 \pm 142,94$ микромола/л ($p = 0,135$, t -тест по двойки; $p = 0,114$, тест на Wilcoxon за две зависими извадки).

Открити, неконтролирани разширени проучвания при педиатрични пациенти

Били са проведени дългосрочни (12 месеца), неконтролирани, открити проучвания за оценка на месечния контрол на амоняк и хиперамониемична криза, за 12-месечен период в три проучвания (Проучване 2, което включвало и възрастни и продълженията на Проучвания 3 и 4). Общо 49 деца на възраст от 2 до 17 години с дефицити на OTC, ASS, ASL и ARG са били включени и всички освен 1 са преминали от натриев фенилбутират към глицерол

фенилбутират. Средните стойности на амоняка във венозна кръв на гладно са били в границите на нормата по време на дългосрочното лечение с глицерол фенилбутират (диапазон: 17-25 микромола/l). От 49 педиатрични пациенти, участващи в тези продължения на проучванията, 12 пациенти (25%) съобщават общо 17 хиперамониемични кризи по време на лечение с глицерол фенилбутират в сравнение с 21 пациенти (43%), които са съобщили общо 38 кризи за 12 месеца преди влизане в проучването, докато са били на лечение с натриев фенилбутират.

Открито, дългосрочно проучване (Проучване 5) е проведено за оценка на контрола на амоняка при педиатрични пациенти с UCD. В проучването са включени общо 45 педиатрични пациенти с UCD на възраст между 1 и 17 години, които са завършили Проучване 2 и продълженията на Проучвания 3 и 4 за проследяване на безопасността. Продължителността на участието в проучването варира от 0,2 до 5,9 години. Нивата на амоняка във венозна кръв са мониториран минимум на всеки 6 месеца. Средните нива на амоняка във венозна кръв при педиатричните пациенти в Проучване 5 са в границите на нормата по време на дългосрочното (24 месеца) лечение с глицерол фенилбутират (диапазон: 15-25 микромола/l). От 45 педиатрични пациенти, участващи в откритото лечение с глицерол фенилбутират, 11 пациенти (24%) съобщават общо 22 хиперамониемични кризи.

В едно допълнително дългосрочно (24-месечно), неконтролирано, открито клинично проучване безопасността на RAVICTI е оценена при 16 пациенти с UCD на възраст под 2 месеца и 10 педиатрични пациенти с UCD на възраст от 2 месеца до под 2 години.

Проучване при деца на възраст под 2 месеца

Общо 16 педиатрични пациенти с UCD на възраст под 2 месеца са участвали в едно дългосрочно (24-месечно), неконтролирано, открито проучване, от които 10 пациенти са преминали от натриев фенилбутират към RAVICTI. Трима пациенти не са били лекувани преди това, а приемът на интравенозен натриев бензоат и натриев фенилацетат на трима други пациенти е бил постепенно прекратен, докато е започнал приемът на RAVICTI. Всички пациенти са преминали успешно към RAVICTI в рамките на 3 дни, където успешно преминаване е дефинирано като такова без признаци и симптоми на хиперамониемия, а стойността на венозния амоняк е била по-ниска от 100 микромола/l. Средните нормализирани стойности на амоняк във венозната кръв при педиатрични пациенти на възраст под 2 месеца са били в рамките на нормалните граници по време на дългосрочно лечение с глицерол фенилбутират (диапазон: от 35 до 94 микромола/l).

Имало е съобщения за хиперамониемия при 5 (50%) участници на възраст < 1 месец (всички са били сериозни, но не с летален изход) и 1 участник (16,7%) на възраст 1-2 месеца (несериозна), което съответства на по-тежки типове заболявания, диагностицирани в неонаталния период. При 4 от 5-те участници на възраст < 1 месец възможните рискови фактори са включвали инфекциозни отключващи фактори, хиперамониемична криза на изходно ниво и пропуснатата доза. Не е имало съобщения за отключващ фактор или за пропуснатата доза при другите 2 участници (1 на възраст < 1 месец и 1 на възраст 1-2 месеца). Адаптиране на дозата е направено при 3 участници на възраст < 1 месец.

Проучване при деца на възраст от 2 месеца до под 2 години

Общо 10 педиатрични пациенти с UCD на възраст от 2 месеца до под 2 години са участвали в едно дългосрочно (24-месечно), неконтролирано, открито проучване, от които 6 пациенти са преминали от натриев фенилбутират към RAVICTI и 1 пациент е преминал от натриев фенилбутират и натриев бензоат. Двама пациенти не са били лекувани преди това, а приемът на интравенозен натриев бензоат и натриев фенилацетат на един пациент е бил постепенно прекратен, докато е започнал приемът на RAVICTI.

Девет пациенти са преминали успешно към RAVICTI в рамките на 4 дни, последвани от 3 дни наблюдение, за общо 7 дни, където успешно преминаване е дефинирано като такова без признаци и симптоми на хиперамониемия и стойност на амоняк във венозната кръв по-ниска от 100 микромола/l. Един пациент е развил хиперамониемия в ден 3 от приема и е получил хирургични усложнения (перфорация на червата и перитонит) след поставяне на йеюнална

тръба в ден 4. Този пациент е развил хиперамониемична криза в ден 6, и впоследствие е починал от сепсис вследствие на перитонит, който не е свързан с лекарствения продукт. Въпреки че двама пациенти са имали в ден 7 стойности на амонак съответно 150 микромола/л и 111 микромола/л, нито един от тях не е имал признаци и симптоми на хиперамониемия.

Трима пациенти са съобщили общо 7 хиперамониемични кризи, дефинирани като наличие на признаци и симптоми, съответстващи на хиперамониемия (като често повръщане, гадене, главоболие, летаргия, раздразнителност, агресивност и/или сомнолентност), свързани с високи нива на амонак във венозната кръв и изискващи медицинска интервенция. Хиперамониемичните кризи са отключени от повръщане, инфекция на горните дихателни пътища, гастроентерит, намален прием на калории или не са имали установено отключващо събитие (3 събития). Имало е един пациент, който е имал ниво на амонак във венозната кръв, което е превишавало 100 микромола/л, което не е било свързано с хиперамониемична криза.

НЛР са обобщени в точка 4.8.

Не е вероятно да се получи обратен ход на предварително съществуваща неврологична увреда след лечение и при някои пациенти влошаването може да продължи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

RAVICTI е предлекарство на РВА. При поглъщане през устата, РВА се освобождава от глицеролната основа в стомашно-чревния тракт, чрез панкреатични липази. РВА, произлязла от глицерол фенилбутират, по-нататък се преобразува чрез β -окисляване в РАА.

При здрави възрастни участници, получили на гладно единична перорална доза от 2,9 ml/m² глицерол фенилбутират, пиковите плазмени нива на РВА, РАА и PAGN са се появили съответно след 2 часа, 4 часа и 4 часа. При приложение на единична доза глицерол фенилбутират, плазмените концентрации на РВА са имали количествено изражение в 15 от 22 участници при първата проба след дозирането (0,25 ч.). Средната максимална концентрация (C_{max}) за РВА, РАА и PAGN е била съответно 37,0 micrograms/ml, 14,9 micrograms/ml и 30,2 micrograms/ml. В плазмата на здрави участници не е открит непроменен глицерол фенилбутират.

При здрави участници, системната експозиция на РАА, РВА и PAGN се е увеличила в зависимост от дозата. След 4 ml глицерол фенилбутират за 3 дни (3 пъти дневно [TID]), средната C_{max} и AUC са били съответно 66 mcg/ml и 930 mcg•h/ml за РВА и 28 microgram/ml и 942 mcg•h/ml за РАА. В същото проучване след 6 ml глицерол фенилбутират за 3 дни (TID), средната C_{max} и AUC са били съответно 100 mcg/ml и 1400 mcg•h/ml за РВА и 65 mcg/ml и 2064 mcg•h/ml за РАА.

При възрастни пациенти с UCD, получаващи многократни дози глицерол фенилбутират, максималните плазмени концентрации в стационарно състояние ($C_{max, ss}$) на РВА, РАА и PAGN се появили съответно 8 часа, 12 часа и 10 часа след първата доза за деня. В плазмата на пациенти с UCD не е открит непокътнат глицерол фенилбутират.

Популационното фармакокинетично моделиране и дозовите симулации предполагат, че РВА влиза в циркулацията около 70-75% по-бавно, когато се дава перорално като глицерол фенилбутират в сравнение с натриевия фенилбутират и освен това показват, че телесната повърхност е най-важната ковариата за обяснението на променливия клирънс на РАА.

Разпределение

In vitro, количеството на човешкия плазма-свързващ протеин за 14C-белязаните метаболити е било 80,6% до 98,0% за РВА (над 1-250 microgram/ml) и 37,1% до 65,6% за РАА (над 5-

500 microgram/ml). Протеинът, задължителен за PAGN, е бил 7% до 12% и не са забелязани ефекти върху концентрацията.

Биотрансформация

При перорално приложение панкреатичните липази хидролизират глицерол фенилбутиратът и освобождават РВА. РВА преминава чрез β -окисление в РАА, която е свързана с глутамин в черния дроб и бъбреците, чрез ензима фенилацетил-СоА: Лглутамин- N-ацетилтрансфераза, за да формира PAGN. След това PAGN се отделя в урината.

Насищането на свързването на РАА с глутамин за формиране на PAGN се предполага от увеличението в съотношението плазмена РАА към PAGN, настъпващи с увеличението на дозата и засилването на тежестта на чернодробната недостатъчност.

При здрави участници след приложението на 4 ml, 6 ml и 9 ml 3 пъти дневно за 3 дни, съотношението на средната $AUC_{0-23ч}$ на РАА към PAGN е било съответно 1, 1,25 и 1,6. В отделно проучване при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B и C), съотношенията на средните стойности за РАА към PAGN измежду всички пациенти, на които са прилагани 6 ml и 9 ml два пъти дневно, варирали от 0,96 до 1,28 за пациенти, дозирани с 9 ml два пъти дневно - 1,18-3,19.

Специфичната активност на липазите спрямо глицерол фенилбутират (в *in vitro* проучвания) била видяна в следния низходящ ред: панкреатична триглицеридна липаза, карбоксил естер липаза и панкреатична липаза-свързан протеин 2. Освен това, глицерол фенилбутиратът е бил хидролизиран *in vitro* от естерази в човешка плазма. В тези *in vitro* проучвания, пълното изчезване на глицерол фенилбутирата не е довело получаване на моларен еквивалент на РВА, предполагащо формирането на моно- или бис-естер метаболити. И все пак формирането на моно- и ди-естери не е проучено при хора.

Елиминиране

Средният (СО) процент на приложена РВА, елиминирана като PAGN, е бил около 68,9% (17,2) при възрастни и 66,4% (23,9) при педиатрични пациенти с UCD в стационарно състояние. РАА и РВА представляват второстепенни метаболити в урината, всяка, отговаряща на <1% от приложената доза РВА.

Специални популации

Чернодробна недостатъчност

В проучване при пациенти с клинично декомпенсирана цироза и чернодробна енцефалопатия (Child-Pugh B и C), средната C_{max} на РАА е била 144 mcg/ml (диапазон: 14-358 mcg /ml) след ежедневно прилагане на 6 ml глицерол фенилбутират два пъти дневно, докато средната C_{max} на РАА е била 292 mcg/ml (диапазон: 57-655 mcg/ml) след дневно дозиране от 9 ml глицерол фенилбутират два пъти дневно. Съотношението на средните стойности за РАА към PAGN сред всички пациенти, дозирани с 6 ml BID, варира от 0,96 до 1,28; а за пациенти, дозирани с 9 ml два пъти дневно, варира 1,18-3,19. След многократни дози РАА, концентрацията >200 mcg/l е била свързана с концентрации на съотношението в плазмата на РАА към PAGN е над 2,5.

Всички тези находки показват, че преобразуването на РАА в PAGN може да бъде нарушено при пациентите с тежка чернодробна недостатъчност, а съотношението на РАА към PAGN в плазмата > 2,5 посочва пациентите с риск от покачените нива на РАА.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на глицерол фенилбутират при пациенти с нарушена бъбречна функция, включително тези в последен стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) или тези на хемодиализа, не са проучени.

Пол

При здрави възрастни доброволци е бил открит ефект на пола за всички метаболити, като жените общо са имали по-високи плазмени концентрации за всички метаболити на дадено дозово ниво. При здрави жени доброволци средната C_{max} за PAA е била 51% и 120% по-висока отколкото при мъже доброволци след приложението съответно на 4 ml и 6 ml, 3 пъти дневно за 3 дни. Нормализираното (от дозата) средно $AUC_{0-23ч}$ за PAA било 108% по-високо при жените отколкото при мъжете. И все пак дозирането при пациенти с UCD трябва да бъде индивидуализирано въз основа на специфичните метаболитни нужди и капацитета за остатъчни ензими на пациента, независимо от пола.

Педиатрична популация

Популационното фармакокинетично моделиране и дозовите симулации предполагат, че телесната повърхност е най-важната ковариата, обясняваща различния клирънс на PAA. PAA клирънсът е бил 7,1 l/час, 10,9 l/час, 16,4 l/час и 24,4 l/час, съответно, за пациенти с UCD на възраст ≤ 2 , 3 до 5, 6 до 11 и 12 до 17 години. При 16 педиатрични пациенти с UCD на възраст под 2 месеца, клирънсът на PAA е бил 3,8 l/час. При 7 педиатрични пациенти на възраст от 2 месеца до под 2 години, които са получавали RAVICTI за до 12 месеца, концентрациите на PAA, PBA и PAGN не са се увеличили през периода на лечение и общите средни концентрации на PAA, PBA и PAGN при тези пациенти са били подобни на наблюдаваните в педиатрични групи с друга възраст.

Средното пиково съотношение на PAA спрямо PAGN при пациенти с UCD на възраст от раждане до под 2 месеца е по-високо (средно: 1,65; диапазон от 0,14 до 7,07), отколкото при пациенти с UCD на възраст от 2 месеца до под 2 години (средно 0,59; диапазон от 0,17 до 1,21). Не е наблюдавана PAA токсичност при участниците на възраст < 2 месеца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Карциногенеза

В проучване с плъхове, глицерол фенилбутиратът води до статистически незначимо увеличение в честотата на ацинарно-клетъчния аденом или карцином на панкреаса, и комбинирания аденом или карцином при мъжките и женските в доза от 4,7 и 8,4 пъти дозата при възрастни пациенти (6,87 ml/m²/ден, базирано на комбинирани AUCs за PBA и PAA). Честотата на следните тумори също е била увеличена при женските плъхове: тироиден фоликуларно-клетъчен аденом или карцином и комбиниран аденом или карцином, комбиниран адренално-кортикален аденом или карцином, цервикален шваном, стромален полип на ендометриума на матката и комбиниран полип или сарком.

Глицерол фенилбутиратът не е бил туморообразуващ в дози до 1000 mg/kg/ден в 26-седмично проучване при мишки.

Глицерол фенилбутиратът е бил тестван в обхвата на *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност и не е показал генотоксична активност.

Увреждане на фертилитета

Глицерол фенилбутиратът не е имал ефект върху фертилитета или репродуктивната функция при мъжки и женски плъхове при нива на клинична експозиция, но в перорални дози до около 7 пъти дозата при възрастни пациенти е била наблюдавана токсичност при майките и мъжките, а броят на нежизнеспособните ембриони е бил увеличен.

Проучвания на развитието

Пероралното приложение на глицерол фенилбутират по време на периода на органогенеза при плъхове и зайци няма ефект върху развитието на ембриона/фетуса съответно при 2,7 и 1,9 пъти дозата при възрастни пациенти. И все пак токсичността при майките и нежеланите реакции върху развитието на ембриона/фетуса, включително намалено фетално тегло и цервикални ребра, са наблюдавани в проучване с плъхове с доза около 6 пъти дозата при възрастни пациенти, въз основа на комбинирани AUCs за PBA и PAA. Не са наблюдавани аномалии на развитието при плъхове до 92-ри постнатален ден след перорално приложение при бременни плъхове по време на органогенезата и периода на лактация.

Проучвания при ювенилни животни

В проучване при млади плъхове с дневно перорално приложение на дозата, извършено във 2-ри следродилен ден по време на чифтосване и бременност след съзряване, терминалното телесно тегло е намалено, поради дозата при мъжките и женските, съответно с до 16% и 12%. Фертилитетът (брой бременни плъхове) е намален с до 25%, при доза 2,6 пъти дозата при възрастни пациенти. Наблюдавана е и токсичност при ембриона (увеличени резорбции) и намален размер на отпадните продукти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първото отваряне на бутилката, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 14 дни и бутилката и съдържанието ѝ да се изхвърлят, дори и да не е празна.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от прозрачно стъкло тип III със защитена от деца капачка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с интегрирана вложка за спринцовка.

Всяка бутилка съдържа 25 ml течност.

Вид опаковка: 1 бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Въз основа на предписания обем за прилагане, пациентите трябва да се съветват да потърсят в аптеката спринцовки за перорални форми със СЕ маркировка с подходящ размер според дозата, съвместими с вложката за спринцовка в бутилката.

Една спринцовка за перорални форми трябва да се използва през целия ден. Спринцовката за перорални форми не трябва да се изплакват между дневните дози, тъй като наличието на вода разгражда глицерол фенилбутирата. Спринцовката за перорални форми трябва да се изхвърли след последната доза за деня.

Демонстрирана е химичната съвместимост на глицерол фенилбутират с медицинските градуирани силиконови назогастрални, гастростомни и назойеюнални сонди. Проучванията *in vitro*, оценяващи процента на възстановяване на общата доставена доза с назогастрални и гастростомни сонди, показват, че процентът на възстановената доза е бил >99% за дози > 1 ml и 70% за доза от 0,5 ml. Затова се препоръчва назогастралните, назойеюналните и гастростомните сонди да се използват само за приложение на дози $\geq$ 1 ml. Ако се налага да се прилага доза от 0,5 ml или по-малко с такива назогастрални, гастростомни или назойеюнални сонди, трябва да се помисли за ниския процент на възстановяване на лекарството при дозирането.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1062/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 ноември 2015 г.

Дата на последно подновяване: 25/08/2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Швеция

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RAVICTI 1,1 g/ml перорална течност
глицерол фенилбутират

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml течност съдържа 1,1 g глицерол фенилбутират.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална течност
1 бутилка от 25 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално и гастроентерално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 14 дни след отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1062/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RAVICTI

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RAVICTI 1,1 g/ml перорална течност
глицерол фенилбутират

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 1,1 g глицерол фенилбутират.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална течност
25 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално и гастроентерално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 14 дни след отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1062/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

RAVICTI 1,1 g/ml перорална течност глицерол фенилбутират (glycerol phenylbutyrate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява RAVICTI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RAVICTI
3. Как да приемате RAVICTI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RAVICTI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява RAVICTI и за какво се използва

RAVICTI съдържа активното вещество „глицерол фенилбутират“, което се използва за лечение на шестте известни „нарушения на цикъла на уреята“ при възрастни и деца. Тези нарушения в цикъла на уреята включват дефицити на определени чернодробни ензими като карбамоил фосфат синтетаза I (CPS), орнитин карбамоилтрансфераза (OTC), аргининосукцинат синтетаза (ASS лиаза (ASL), аргиназа I (ARG) и орнитин транслоказа (синдром на дефицита на хиперорнитинемия-хиперамониемия хомоцитрулинурия (ННН).

RAVICTI трябва да се комбинира с диета с намален прием на протеини, а в някои случаи и с диета, в която се добавят например незаменими аминокиселини (аганин, цитрулин, висококалорични добавки без протеини).

За нарушенията на цикъла на уреята

- При нарушенията в цикъла на уреята организъмът не може да изчисти азота от белтъчините, които приемаме с храната.
- Обикновено организъмът превръща излишния азот от белтъчините в отпадно съединение, наречено „амоняк“. Тогава черният дроб изчиства амоняка от организма чрез цикъл, наречен „цикъл на уреята“.
- При нарушенията в цикъла на уреята организъмът не може да произвежда достатъчно чернодробни ензими, за да отстрани излишния азот.
- Това означава, че амонякът се натрупва в организма. Ако амонякът не се изчисти от организма, той може да увреди мозъка и да доведе до понижени нива на съзнание и кома.
- Нарушенията на цикъла на уреята са редки.

Как действа RAVICTI

RAVICTI помага на организма да елиминира отпадния азот. Това намалява количеството амоняк в организма.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RAVICTI

Не приемайте RAVICTI

- ако сте алергични към глицерол фенилбутират
- ако имате остра хиперамониемия (високи нива на амоняк в кръвта), което налага по-бърза намеса (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Ако не сте сигурни дали горното се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете RAVICTI.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете RAVICTI:

- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб, това е защото RAVICTI се изчиства от организма чрез бъбреците и черния дроб
- ако имате проблеми с панкреаса, стомаха или червата - тези органи са отговорни за абсорбцията на RAVICTI в организма Ви

Ако някое от горните състояния се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете RAVICTI.

В някои случаи, като инфекция или състояние след операция, количеството амоняк може да се увеличи въпреки лечението с това лекарство и може да увреди мозъка (хиперамониемична енцефалопатия).

В други случаи количеството амоняк в кръвта бързо се увеличава. В този случай RAVICTI няма да попречи повишаването на нивото на амоняка в кръвта Ви да стане застрашително високо. Високите нива на амоняк водят до гадене, повръщане или обърканост. **Ако забележите някой от тези признаци, незабавно информирайте Вашия лекар или отидете в болница.**

Ще са необходими лабораторни изследвания, за да може Вашият лекар да определи и поддържа правилната доза за Вас

Други лекарства и RAVICTI

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-конкретно, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате следните лекарства, които може да са по-малко ефективни, когато се използват заедно с RAVICTI. Ако приемате тези лекарства, може да се нуждаете от редовни кръвни изследвания:

- мидазолам и барбитурати - използвани като успокоителни, при проблеми със съня или епилепсия
- контрацептиви

Също така, информирайте Вашия лекар, ако приемате следните лекарства, тъй като те могат да увеличат количеството амоняк в организма Ви или да променят действието на RAVICTI:

- кортикостероиди - използвани за лечение на възпаление
- валпроат - лекарство за епилепсия
- халоперидол - използва се за лечение на някои психични проблеми
- пробенецид - за лечение на високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра („хиперурикемия“)
- липазни инхибитори (като орлистат) - използвани за лечение на затлъстяване
- липаза при заместителна терапия на панкреатичен ензим

Ако някое от горните състояния се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете RAVICTI.

Бременност, контрацепция и кърмене

- Ако сте бременна, кажете на Вашия лекар преди да започнете да вземате RAVICTI. Ако забременеете, докато вземате RAVICTI, говорете с Вашия лекар. RAVICTI не трябва да се използва по време на бременност, тъй като рискът за плода не може да бъде изключен.
- Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението с RAVICTI. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия метод на контрацепция за Вас.
- Трябва да говорите с Вашия лекар, преди да планирате да кърмите, докато приемате RAVICTI. Трябва да се вземе решение дали да кърмите или да спрете приема на RAVICTI, като вземете предвид ползата от лечението за Вас и ползата от кърменето за Вашето бебе. Това се налага, защото RAVICTI може да премине в кърмата и рискът за новороденото/кърмачето не може да бъде изключен.

Шофиране и работа с машини

RAVICTI може да повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Когато взимате RAVICTI, може да се почувствате замаяни или да имате главоболие. Не шофирайте и не работете с машини, докато имате тези нежелани реакции.

3. Как да приемате RAVICTI

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да спазвате специална нископротеинова диета по време на лечението с RAVICTI.

- Тази диета ще бъде разработена за Вас от Вашия лекар и диетолог.
- Трябва внимателно да спазвате тази диета.
- Може да се наложи да приемате допълнително смеси на аминокиселини..
- Ще трябва да се лекувате и да спазвате диета през целия си живот, освен ако нямате успешна чернодробна трансплантация.

Колко да приемате

Лекарят ще Ви каже колко RAVICTI трябва да приемате всеки ден.

- Дневната доза зависи от ръста, теглото, количеството белтъчини в диетата Ви и от общото състояние на нарушението в урейния цикъл.
- Лекарят може да Ви даде по-малка доза, ако имате бъбречни или чернодробни проблеми.
- Ще имате нужда от редовни кръвни изследвания, за да може лекарят да определи правилната доза за Вас.
- Лекарят може да Ви каже да приемате RAVICTI повече от 3 пъти всеки ден. При малки деца може да е 4 до 6 пъти на ден. Трябва да има интервал от най-малко 3 часа между дозите.

Прием на това лекарство

Лекарят ще Ви каже как да приемате пероралната течност RAVICTI. Тя може да се приема по следните начини:

- през устата
- през тръба, която минава през корема Ви до стомаха, наречена „гастростомна сонда“
- през тръба, която минава през носа Ви до стомаха, наречена „назогастрална сонда“

Приемайте RAVICTI през устата, освен ако нямате други инструкции от Вашия лекар.

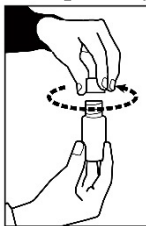
RAVICTI и храната

Взимайте RAVICTI с храна или веднага след това. На малките деца лекарството трябва да се дава по време на хранене или веднага след него.

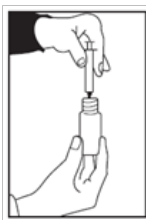
Измерване на дозата

- Използвайте спринцовка за перорални форми, за да измерите дозата си.
- Трябва да имате бутилката с RAVICTI заедно със спринцовка за перорални форми, за да приложите правилното количество RAVICTI.

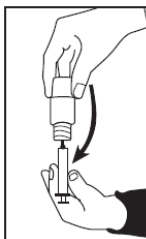
1.Отворете бутилката RAVICTI, като натиснете капачката и я завъртите наляво.



2.Поставете върха на спринцовката за перорални форми в интегрираната в бутилката вложка за спринцовка.

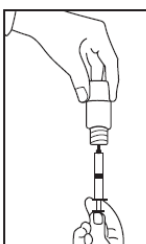


3.Обърнете надолу бутилката с прикрепената към нея спринцовка за перорални форми.



4. Напълнете спринцовката за перорални форми, като изтеглите буталото, докато спринцовката се напълни с количеството течност RAVICTI, което лекарят Ви е казал да приемате.

- Забележка: Ако е възможно, използвайте спринцовка за перорални форми с обем в ml, възможно най-близък (но не по-малък) до препоръчителната доза (например, ако дозата е 0,8 ml, използвайте спринцовка за перорални форми от 1 ml).



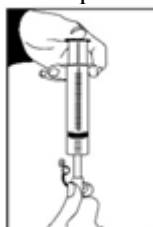
5. Почукайте по спринцовката за перорални форми, за да премахнете въздушните мехурчета, като се уверите, че сте я напълнили с правилното количество течност.



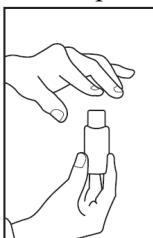
6. Погълнете течността от спринцовката за перорални форми или я прикрепете към гастростомна или назогастрална сонда.



7. **Важна забележка:** Не добавяйте към и не разбърквайте RAVICTI в по-големи обеми течност, като вода или сок, тъй като RAVICTI е по-тежък от повечето течности.. Смесването на RAVICTI с големи обеми течност може да е причина за прием на непълна доза.
8. RAVICTI може да се добави към малко количество меки храни, като кетчуп, лечебни храни, ябълково пюре или тиквено пюре.
9. Ако обемът на спринцовката за перорални форми е по-малък от предписаната Ви доза, ще трябва да повторите тези стъпки, за да вземете пълната си доза. Използвайте една спринцовка за перорални форми за всички дози, взимани всеки ден.
10. След като приемете пълната си доза, пийнете вода, за да не остане лекарство в устата Ви, или промиете с 10 ml вода гастростомната или назогастралната сонда, като използвате нова спринцовка за перорални форми. Спринцовката, използвана за промиване на гастростомната или назогастралната сонда не трябва да се използва за измерване на дозата от RAVICTI за да се избегне попадане на вода в лекарството.



11. Затворете бутилката чрез завиване на капачката.



12. **Важна забележка:** Не изплаквайте спринцовката за перорални форми между дневните дози, тъй като водата причинява разграждане на RAVICTI. Ако RAVICTI попадне в контакт с вода, течността ще стане мътна. Съхранявайте бутилката и спринцовката за перорални форми на чисто и сухо място между приемите.
13. След последната доза за деня, изхвърлете спринцовката за перорални форми. Не използвайте спринцовката за перорални форми за измерване на доза от RAVICTI в друг ден.
14. Останалите неизползвани спринцовки трябва да се запазят за използване с друга бутилка. Всяка бутилка трябва да се изхвърли след 14 дни.

Ако сте приели повече от необходимата доза RAVICTI

Ако сте приели повече от това лекарство, трябва да говорите с лекар.

Ако забележите някой от следните признаци, говорете с лекар или веднага идете в болница, тъй като това може да са признаци за предозиране или високо ниво на амоняк:

- сънливост, умора, замаяност или понякога обърканост
- главоболие
- промени във вкуса
- проблеми със слуха
- чувство за дезориентация

- намалена способност за запомняне
- съществуващи неврологични заболявания, които могат да се влошат

Ако сте пропуснали да приемете RAVICTI

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете пропуснатата доза веднага, когато се сетите. Но, за възрастни, ако следващата доза е след по-малко от 2 часа, пропуснете я и вземете следващата си доза както обикновено.

За деца: ако следващата доза е след по-малко от 30 минути, пропуснете я и дайте следващата доза както обикновено.

- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на RAVICTI

Трябва да приемате това лекарство и да спазвате специална нископротеинова диета през целия си живот. Не спирайте приема на RAVICTI без да сте говорили с Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някакви нежелани реакции. Следните нежелани реакции може да се наблюдават при това лекарство:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 човека

- подуване на стомаха или болка, запек, диария, киселини, газове, повръщане, гадене, болка в устата
- подуване на дланите или ходилата
- чувство за умора
- замаяност, главоболие или тремор
- намален или повишен апетит
- нежелание да се ядат някои храни
- кървене между менструалните периоди
- акне, нетипична миризма на кожата
- изследванията показват повишени нива на чернодробните ензими, дисбаланс на солите в кръвта, ниски нива на определен вид бели кръвни клетки (лимфоцити) или ниски нива на витамин D

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 човека

- сухота в устата, оригване, стомашна болка или дискомфорт, промени в изпражненията, като мазни изпражнения, остри позиви за изхождане, болезнено изхождане, възпаление на устата и устните
- чувство на глад, повишена температура
- горещи вълни
- болка в жлъчката
- болка в пикочния мехур
- болка в гърба, отичане на ставите, мускулни спазми, болка в ръцете или краката, болка в петата
- вирусна инфекция в червата
- изтръпване на крайниците, чувство на силно безпокойство, сънливост, замаяване, проблеми с говора, чувство на обърканост, депресия, промяна на вкуса
- спиране или нередовни менструален цикъл
- нарушение на гласа, кръвотечение от носа, запушен нос, възпалено или болезнено гърло

- косопад, по-обилно потене от обичайното, обрив със сърбеж
- неравномерен пулс
- намалена функция на щитовидната жлеза
- загуба или покачване на тегло
- изследванията показват по-високи или по-ниски нива на калий в кръвта
- изследванията показват по-високи нива на триглицериди, липопротеини с ниска плътност или бели кръвни клетки в кръвта
- изследванията показват промени в ЕКГ (електрокардиограма)
- изследването показва, че протромбиновото време е по-дълго
- изследванията показват ниски нива на албумин в кръвта

Нежелани реакции при деца на възраст под 2 месеца

Следните нежелани реакции са наблюдавани в клинично проучване, включващо 16 пациенти на възраст под 2 месеца:

- диария, запек, газове, връщане на стомашно съдържимо към хранопровода, лошо хранене
- обрив
- понижен брой на червени кръвни клетки
- повишен брой тромбоцити (може да доведе до образуване на кръвни съсиреци)
- повишени чернодробни ензими
- намалени нива на аминокиселини

Нежелани реакции при деца на възраст от 2 месеца до 2 години

- диария, запек
- екзема, набраздяване на ноктите, обрив

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате RAVICTI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте RAVICTI след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. След като отворите бутилката, трябва да използвате своето лекарство в рамките на 14 дни от отварянето. Бутилката трябва да се изхвърли, дори и да не е изразходвана.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа RAVICTI

- Активното вещество е глицерол фенилбутират.
- Всеки ml течност съдържа 1,1 g глицерол фенилбутират. Това съответства на плътност от 1,1 g/ml.
- Няма други съставки.

Как изглежда RAVICTI и какво съдържа опаковката

Течността се съдържа в прозрачна стъклена бутилка от 25 ml, затворена с пластмасова, защитена от деца капачка. За да се осигури правилно прилагане на RAVICTI, от аптеката могат да се получат спринцовки за перорални форми с CE маркировка с подходящия размер според дозата, съвместими с вложката за спринцовка. Попитайте Вашия лекар или фармацевт, въз основа на предписания обем на дозата, какъв вид спринцовки трябва да получите.

Притежател на разрешението за употреба

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

Производител

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Швеция

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.