

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAVICTI 1,1 g/ml πόσιμο υγρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml υγρού περιέχει 1,1 g φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης. Αυτό αντιστοιχεί σε πυκνότητα 1,1 g/ml.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο υγρό.

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RAVICTI ενδείκνυται για χρήση ως επικουρική θεραπεία για τη χρόνια διαχείριση ασθενών με διαταραχές του κύκλου ουρίας (UCD), συμπεριλαμβανομένων των ελλείψεων καρβαμοϋλοφωσφορικής συνθετάσης I (CPS), καρβαμοϋλο-τρανσφεράσης της ορνιθίνης (OTC), αργινινοηλεκτρικής συνθετάσης (ASS), αργινοηλεκτρικής λυάσης (ASL) αργινάσης I (ARG), και ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της ορνιθίνης (σύνδρομο υπερορνιθιναιμίας-υπεραμμωναιμίας-ομοκυτρουλλινουρίας (HHH)), που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με μόνο διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό ή/και συμπληρώματα αμινοξέων.

Το RAVICTI πρέπει να χρησιμοποιείται με διαιτητικό πρωτεϊνικό περιορισμό και σε ορισμένες περιπτώσεις, με διατροφικά συμπληρώματα (π.χ., απαραίτητα αμινοξέα, συμπληρώματα αργινίνης, κιτρουλίνης και θερμιδικά συμπληρώματα χωρίς πρωτεΐνες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το RAVICTI θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση των UCD.

Δοσολογία

Το RAVICTI πρέπει να χρησιμοποιείται με διαιτητικό πρωτεϊνικό περιορισμό και σε ορισμένες περιπτώσεις, με διατροφικά συμπληρώματα (π.χ., απαραίτητα αμινοξέα, αργινίνη, κιτρουλίνη, θερμιδικά συμπληρώματα χωρίς πρωτεΐνες) ανάλογα με την ημερήσια πρόσληψη διαιτητικής πρωτεΐνης που απαιτείται για την προώθηση της ανάπτυξης.

Η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς σε πρωτεΐνες και την ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης που απαιτείται.

Η θεραπεία με RAVICTI μπορεί να απαιτείται σε ισόβια βάση, εκτός εάν επιλεγεί ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος.

Ενήλικες και παιδιά

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί στο παρελθόν σε φαινυλοβουτυρικό οξύ και για ασθενείς που αλλάζουν από το φαινυλοβουτυρικό οξύ ή από ενέσιμο φαινυλοξικό νάτριο/βενζοϊκό νάτριο στο RAVICTI είναι διαφορετικές.

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση του RAVICTI βασίζεται στο εμβαδόν επιφανείας σώματος και κυμαίνεται από 4,5 ml/m²/ημέρα έως 11,2 ml/m²/ημέρα (5,3 g/m²/ημέρα έως 12,4 g/m²/ημέρα) και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να υποδιαιρείται σε ίσες ποσότητες που να λαμβάνονται με κάθε γεύμα ή τάισμα (π.χ. τρεις φορές έως έξι φορές την ημέρα). Κάθε δόση πρέπει να στρογγυλοποιείται προς τα πάνω κατά το πλησιέστερο 0,1 ml για ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών και 0,5 ml για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως φαινυλοβουτυρικό οξύ

- 8,5 ml/m²/ημέρα (9,4 g/m²/ημέρα) σε ασθενείς με εμβαδόν επιφανείας σώματος (BSA) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/ημέρα (8 g/m²/ημέρα) σε ασθενείς με εμβαδόν επιφανείας σώματος (BSA) ≥ 1,3 m²

Η αρχική δόση σε ασθενείς που αλλάζουν από το φαινυλοβουτυρικό νάτριο στο RAVICTI

Ασθενείς που αλλάζουν από φαινυλοβουτυρικό νάτριο στο RAVICTI πρέπει να λαμβάνουν τη δόση του RAVICTI που περιέχει την ίδια ποσότητα φαινυλοβουτυρικού οξέος. Η μετατροπή είναι ως εξής:

- Συνολική ημερήσια δόση του RAVICTI (ml) = συνολική ημερήσια δόση των δισκίων φαινυλοβουτυρικού νατρίου (g) x 0,86
- Συνολική ημερήσια δόση του RAVICTI (ml) = συνολική ημερήσια δόση της σκόνης του φαινυλοβουτυρικού νατρίου (g) x 0,81

Η αρχική δόση σε ασθενείς που αλλάζουν από ενέσιμο φαινυλοξικό νάτριο/βενζοϊκό νάτριο στο RAVICTI

Αφού σταθεροποιηθούν με ελεγχόμενη αμμωνία, οι ασθενείς που αλλάζουν από το φαινυλοξικό νάτριο/βενζοϊκό νάτριο στο RAVICTI θα πρέπει να λάβουν δόση RAVICTI στο υψηλότερο όριο του θεραπευτικού εύρους (11,2 ml/m²/ημέρα) με μετρήσεις αμμωνίας στο πλάσμα για την καθοδήγηση της περαιτέρω δοσολογίας.

Το συνιστώμενο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα 8,5 ml/m²/ημέρα - 11,2 ml/m²/ημέρα για μια περίοδο έως 24 ωρών για ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί χωρίς περαιτέρω υπεραμμονιαμία είναι ως εξής:

- Βήμα 1: 100% της δόσης του φαινυλοξικού νατρίου/βενζοϊκού νατρίου και 50% της δόσης του RAVICTI για 4-8 ώρες,
- Βήμα 2: 50% της δόσης του φαινυλοξικού νατρίου/βενζοϊκού νατρίου και 100% της δόσης του RAVICTI για 4-8 ώρες,
- Βήμα 3: διακοπή του φαινυλοξικού νατρίου/βενζοϊκού νατρίου και πλήρης δόση του RAVICTI συνεχιζόμενη σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα σίτισης για 4-8 ώρες.

Για δεδομένα σχετικά με τις φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2.

Προσαρμογή της δόσης και παρακολούθηση σε ενήλικες και παιδιά

Η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά, ανάλογα με την εκτιμώμενη δυνατότητα σύνθεσης ουρίας από τον ασθενή, εάν υπάρχει, την ανοχή σε πρωτεΐνες και την ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης που απαιτείται για την προώθηση της ανάπτυξης. Η διαιτητική πρωτεΐνη είναι περίπου 16% άζωτο κατά βάρος. Δεδομένου ότι περίπου 47% του διατροφικού αζώτου αποβάλλεται ως απόβλητο και περίπου 70% μιας δόσης ενός χορηγούμενου 4-φαινυλοβουτυρικού οξέος (PBA) θα μετατραπεί σε ουρική φαινυλακετυλογλουταμίνη (U-PAGN), μία αρχική εκτιμώμενη δόση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης για μια περίοδο 24 ωρών είναι 0,6 ml φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης ανά γραμμάριο διατροφικής πρωτεΐνης που προσλαμβάνεται ανά περίοδο 24 ωρών, υποθέτοντας ότι όλο το άζωτο που αποβάλλεται καλύπτεται από τη φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη και αποβάλλεται ως φαινυλακετυλογλουταμίνη (PAGN).

Προσαρμογή με βάση την αμμωνία πλάσματος

Η δόση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να παράγει ένα επίπεδο αμμωνίας πλάσματος σε περίοδο νηστείας που είναι χαμηλότερο από το ήμισυ του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού (ULN) σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω. Σε βρέφη και μικρά παιδιά (γενικά ηλικίας κάτω των 6 ετών), όπου το επίπεδο της αμμωνίας νηστείας είναι προβληματικό λόγω των συχνών ταϊσμάτων, η πρώτη αμμωνία το πρωί θα πρέπει να διατηρηθεί κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN).

Προσαρμογή με βάση την φαινυλακετυλογλουταμίνη των ούρων

Οι μετρήσεις της U-PAGN μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βοηθητικός οδηγός για την προσαρμογή της δόσης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης και την αξιολόγηση της συμμόρφωσης. Κάθε γραμμάριο της U-PAGN που απεκκρίνεται σε 24 ώρες, καλύπτει το άζωτο που παράγεται από 1,4 γραμμάρια διατροφικών πρωτεϊνών και αποβάλλεται από τον οργανισμό. Εάν η απέκκριση της U-PAGN δεν επαρκεί για να καλύψει την ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης και η αμμωνία νηστείας είναι μεγαλύτερη από το ήμισυ του συνιστώμενου ULN, τότε η δόση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης θα πρέπει να προσαρμοστεί προς τα πάνω. Η ποσότητα της προσαρμογής της δόσης θα πρέπει να υπολογιστεί στην ποσότητα της διατροφικής πρωτεΐνης που δεν έχει καλυφθεί, όπως υποδεικνύεται από το επίπεδο της U-PAGN των 24 ωρών και της εκτιμώμενης δόσης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης που απαιτείται ανά γραμμάριο των διατροφικών πρωτεϊνών που καταναλώνονται.

Οι συγκεντρώσεις της U-PAGN κάτω από τα παρακάτω επίπεδα μπορεί να υποδεικνύουν ακατάλληλη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος ή/και έλλειψη συμμόρφωσης:

- 9.000 μικρογραμμάρια (mcg)/ml για ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών
- 7.000 μικρογραμμάρια (mcg)/ml για ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών με $BSA \leq 1,3$
- 5.000 μικρογραμμάρια (mcg)/ml για ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών με $BSA > 1,3$

Εάν οι συγκεντρώσεις της U-PAGN μειωθούν κάτω από αυτά τα επίπεδα, εκτιμήστε τη συμμόρφωση με το φαρμακευτικό προϊόν ή/και την αποτελεσματικότητα της χορήγησης του φαρμάκου (π.χ., μέσω του σωλήνα σίτισης) και λάβετε υπόψη την αύξηση της δόσης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης σε συμμορφώσιμους ασθενείς, ώστε να πετύχετε το βέλτιστο έλεγχο της αμμωνίας (εντός των φυσιολογικών ορίων για ασθενείς κάτω των 2 ετών και λιγότερο από το μισό του ULN σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς κατά τη νηστεία).

Προσαρμογή με βάση το φαινυλοξικό και την φαινυλοακετυλογλουταμίνη στο πλάσμα

Συμπτώματα εμέτου, ναυτίας, κεφαλαλγίας, νάρκης, σύγχυσης ή υπνηλίας κατά την απουσία υψηλού επιπέδου αμμωνίας ή συνοδά νοσήματα μπορεί να είναι σημεία τοξικότητας του φαινυλοξικού οξέος (PAA) (δείτε την παράγραφο 4.4, τοξικότητα του PAA). Συνεπώς, η μέτρηση των επιπέδων του PAA και της PAGN στο πλάσμα μπορεί να είναι χρήσιμη για την καθοδήγηση της δοσολογίας. Η αναλογία του PAA πλάσματος προς την PAGN (αμφότερα μετρούμενα σε mcg/ml) έχει παρατηρηθεί ότι είναι γενικά μικρότερη από 1 σε ασθενείς χωρίς συσσώρευση PAA. Σε ασθενείς με αναλογία PAA προς την PAGN που υπερβαίνει το 2,5, μια περαιτέρω αύξηση της δόσης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης δεν μπορεί να αυξήσει το σχηματισμό PAGN, ακόμη και αν οι συγκεντρώσεις του PAA στο πλάσμα αυξήθηκαν, λόγω του κορεσμού της αντίδρασης σύζευξης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η αύξηση της συχνότητας δοσολογίας μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερο επίπεδο PAA πλάσματος και αναλογία PAA προς την PAGN. Τα επίπεδα αμμωνίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την αλλαγή της δόσης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης.

Ανεπάρκεια N-ακετυλογλουταμινικής συνθάσης (NAGS) και CITRIN (κιτρουλιναιμιά τύπου 2)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης I για τη θεραπεία ασθενών με ανεπάρκεια N-ακετυλογλουταμινικής συνθάσης (NAGS) και CITRIN (κιτρουλιναιμιά τύπου 2) δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι η ίδια για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Παράλειψη δόσης

Τυχόν δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη. Ωστόσο, εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός 2 ωρών για τους ενήλικες και εντός 30 λεπτών για τα παιδιά, η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να παραβλεφθεί και να συνεχιστεί το σύνηθες δοσολογικό σχήμα. Δεν θα πρέπει να ληφθεί διπλή δόση, για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (65 ετών ή άνω)

Οι κλινικές μελέτες του RAVICTI δεν περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών, ώστε να καθοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Σε γενικές γραμμές, η επιλογή της δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να είναι προσεκτική, ξεκινώντας συνήθως από το χαμηλό όριο του εύρους δόσης, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και των συνοδών νόσων ή άλλων χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Ηπατική δυσλειτουργία

Επειδή η μετατροπή του PAA σε PAGN συμβαίνει στο ήπαρ, ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν μειωμένη ικανότητα μετατροπής και υψηλότερη PAA πλάσματος και αναλογία PAA προς PAGN. Συνεπώς, η δόση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινήσει από το κάτω άκρο του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους (4,5 ml/m²/ημέρα) και να διατηρηθεί στη χαμηλότερη δόση που απαιτείται για τον έλεγχο των επιπέδων της αμμωνίας του ασθενούς. Μια αναλογία PAA προς PAGN στο πλάσμα άνω των 2,5 μπορεί να αποτελεί ένδειξη κορεσμού της δυνατότητας μετατροπής της PAA σε PAGN και ανάγκη για μείωση της δοσολογίας ή/και αύξηση της συχνότητας των δόσεων. Η αναλογία PAA προς PAGN στο πλάσμα μπορεί να είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση της δόσης. (δείτε την παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με UCD με νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι άγνωστη. Η φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Κατά προτίμηση, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν και να διατηρούν τη χαμηλότερη δόση που είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των επιπέδων αμμωνίας στο αίμα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος ή γαστρεντερική χρήση.

Το RAVICTI θα πρέπει να λαμβάνεται με γεύματα και να χορηγείται απευθείας στο στόμα μέσω μιας σύριγγας στοματικής χορήγησης. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να προστίθεται ή να αναδεύεται σε μεγάλο όγκο άλλων υγρών, επειδή η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη είναι βαρύτερη από το νερό και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μη πλήρη χορήγηση. Έχουν διεξαχθεί μελέτες συμβατότητας (βλ. παράγραφο 4.5). Το RAVICTI μπορεί να προστεθεί σε μία μικρή ποσότητα πολτού μήλου, κέτσαπ, ή πουρέ κολοκύθας και πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 2 ωρών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C). Το ιατρικό προϊόν μπορεί να αναμιχθεί με ιατρικές φόρμουλες (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree και Citrulline) και να χρησιμοποιηθεί εντός 2 ωρών όταν αποθηκεύεται στους 25 °C ή έως 24 ώρες σε ψύξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι σύριγγες για χορήγηση από του στόματος που φέρουν σήμανση CE και είναι συμβατές με το ενσωματωμένο ένθετο σύριγγας στη φιάλη και έχουν το κατάλληλο μέγεθος για τον συνταγογραφημένο όγκο δοσολογίας μπορούν να βρεθούν στα φαρμακεία (βλ. παράγραφο 6.6).

Η φιάλη του RAVICTI θα πρέπει να ανοίγεται πιέζοντας προς τα κάτω στο πάμα και στρίβοντάς το προς τα αριστερά. Το άκρο της στοματικής σύριγγας θα πρέπει να τοποθετείται μέσα στο ένθετο σύριγγας και το μπουκάλι θα πρέπει να γυρίζεται ανάποδα με τη σύριγγα ακόμη εντός. Η στοματική

σύριγγα θα πρέπει κατόπιν να γεμίζεται τραβώντας το έμβολο πίσω έως ότου η σύριγγα να είναι γεμάτη με τη συνταγογραφημένη ποσότητα του φαρμάκου. Η στοματική σύριγγα θα πρέπει να χτυπιέται ελαφρά, για να αφαιρεθούν οι φυσαλίδες αέρα, φροντίζοντας να γεμίζεται με τη σωστή ποσότητα υγρού. Το υγρό μπορεί να καταπίνεται από τη σύριγγα ή η σύριγγα στοματικής χορήγησης να συνδέεται σε ένα σωλήνα γαστροστομίας ή ρινογαστρικό σωλήνα. Η ίδια σύριγγα στοματικής χορήγησης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για όλες τις δόσεις που λαμβάνονται κάθε ημέρα. Είναι σημαντικό να εξασφαλισθεί ότι η σύριγγα στοματικής χορήγησης θα διατηρείται καθαρή και στεγνή μεταξύ των διαστημάτων δοσολογίας. Η σύριγγα στοματικής χορήγησης δεν πρέπει να ξεπλένεται μεταξύ των ημερησίων δόσεων, επειδή η παρουσία νερού προκαλεί την υποβάθμιση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης. Η φιάλη θα πρέπει να κλείνεται σφιχτά μετά τη χρήση. Η σύριγγα στοματικής χορήγησης θα πρέπει να απορρίπτεται μετά την τελευταία δόση της ημέρας.

Το RAVICTI μπορεί επίσης να χορηγηθεί με ρινογαστρικό σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας ιατρικού βαθμού με σήμανση CE για τους ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν το ιατρικό προϊόν από το στόμα.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χορήγησης και τις μελέτες συμβατότητας/σταθερότητας κατά τη χρήση, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

Προετοιμασία για χορήγηση με ρινογαστρικό σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας:

In vitro μελέτες που αξιολογούν το ποσοστό ανάκτησης της συνολικής δόσης που χορηγείται ρινογαστρικό, ρινονησιδικό ή γαστροστομικό σωλήνα, επέδειξαν ότι το ποσοστό της δόσης που ανακτήθηκε ήταν > 99% για δόσεις ≥ 1 ml 70% για μία δόση των 0,5 ml. Για τους ασθενείς που μπορούν να καταπιούν υγρά, το RAVICTI θα πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, ακόμη και για όσους έχουν ρινογαστρικό ή/και γαστροστομικό σωλήνα. Ωστόσο, για ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν υγρά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ρινογαστρικός ή γαστροστομικός σωλήνας για τη χορήγηση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης I ως εξής:

- Μια σύριγγα στοματικής χορήγησης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αναρρόφηση της συνταγογραφούμενης δόσης RAVICTI από τη φιάλη.
- Το άκρο της σύριγγας στοματικής χορήγησης θα πρέπει να τοποθετείται πάνω στο άκρο του ρινογαστρικού/γαστροστομικού σωλήνα.
- Το έμβολο της σύριγγας στοματικής χορήγησης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη χορήγηση του RAVICTI μέσα στο σωλήνα.
- 10 ml νερού ή ιατρικής φόρμουλας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για έκπλυση του σωλήνα μία φορά και το νερό της έκπλυσης να αφήνεται να αποστραγγιστεί μετά τη χορήγηση.

Δεν συνιστάται η χορήγηση μιας δόσης 0,5 ml ή μικρότερης με ρινογαστρικό, γαστροστομίας ή ρινονησιδικό σωλήνα, δεδομένης της χαμηλής ανάκτησης φαρμάκου στη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία.
- Θεραπεία της οξείας υπεραμμονιαμίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη, μπορεί να παρουσιαστεί οξεία υπεραμμονιαμιά, συμπεριλαμβανομένης της υπεραμμονιαμικής εγκεφαλοπάθειας σε ένα ποσοστό των ασθενών.

Μειωμένη απορρόφηση φαινυλοβουτυρικού στην παγκρεατική ανεπάρκεια ή εντερική δυσαπορρόφηση

Τα εξωκρινή παγκρεατικά ένζυμα υδρολύουν τη φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη στο λεπτό έντερο, διαχωρίζοντας το δραστικό τμήμα, το φαινυλοβουτυρικό, από τη γλυκερόλη. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει στο φαινυλοβουτυρικό να απορροφηθεί εντός της κυκλοφορίας. Χαμηλή ποσότητα ή απουσία παγκρεατικών ενζύμων ή εντερική ασθένεια που οδηγεί σε ανεπαρκή απορρόφηση λίπους,

μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ή και καθόλου πέψη της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης ή/και απορρόφηση του φαινυλοβουτυρικού και μειωμένο έλεγχο της αμμωνίας στο πλάσμα. Τα επίπεδα της αμμωνίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια ή εντερική δυσαπορρόφηση.

Νευροτοξικότητα

Αναστρέψιμες κλινικές εκδηλώσεις που υποδηλώνουν νευροτοξικότητα (π.χ., ναυτία, έμετος, υπνηλία) έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με επίπεδα φαινυλοξικού που κυμαίνονται από 499 έως 1.285 mcg/ml σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι έλαβαν ενδοφλεβίως PAA. Αν και αυτά δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με UCD, υψηλά επίπεδα του PAA θα πρέπει να θεωρούνται πιθανά σε ασθενείς (ιδιαίτερα σε παιδιά < 2 μηνών) με ανεξήγητη υπνηλία, σύγχυση, ναυτία και λήθαργο που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αμμωνία.

Εάν υφίστανται συμπτώματα εμέτου, ναυτίας, κεφαλαλγίας, νάρκης, σύγχυσης ή υπνηλίας κατά την απουσία υψηλού επιπέδου αμμωνίας, ή άλλα συνοδά νοσήματα, μετρήστε το PAA στο πλάσμα και την αναλογία PAA προς PAGN στο πλάσμα και θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση μείωσης της δόσης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης ή αύξηση της συχνότητας των δόσεων, εάν τα επίπεδα του PAA υπερβούν τα 500 mcg/ml και η αναλογία PAA προς PAGN στο πλάσμα υπερβαίνει το 2,5.

Παρακολούθηση και εργαστηριακές εξετάσεις

Η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά, ανάλογα με την εκτιμώμενη δυνατότητα συνθετικής ουρίας του ασθενούς, εάν υπάρχει, το προφίλ αμινοξέων, την ανοχή σε πρωτεΐνες και την ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης που απαιτείται για την προώθηση της ανάπτυξης. Μπορεί να είναι απαραίτητα συμπληρωματικά σκευάσματα αμινοξέων, για τη διατήρηση των απαραίτητων αμινοξέων και των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας εντός του φυσιολογικού εύρους. Περαιτέρω προσαρμογή μπορεί να βασίζεται στην παρακολούθηση της αμμωνίας, της γλουταμίνης, της U-PAGN ή/και του PAA στο πλάσμα και της PAGN, όπως και της αναλογίας PAA προς PAGN στο πλάσμα (δείτε την παράγραφο 4.2).

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα αμμωνίας

Κορτικοστεροειδή

Η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει διάσπαση των πρωτεϊνών του οργανισμού και να αυξήσει τα επίπεδα της αμμωνίας στο πλάσμα. Παρακολουθείτε τα επίπεδα της αμμωνίας στενά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή και φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη.

Βαλπροϊκό οξύ και αλοπεριδόλη

Η υπεραμμωναιμία μπορεί να προκληθεί από αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό οξύ. Η στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αμμωνίας όταν γίνεται χρήση βαλπροϊκού οξέος ή αλοπεριδόλης είναι απαραίτητη σε ασθενείς με UCD.

Προβενεσίδη

Η προβενεσίδη μπορεί να αναστείλει τη νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης, συμπεριλαμβανομένης της PAGN.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (δείτε την παράγραφο 4.6).

Κύηση

Το RAVICTI δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη, δείτε την παράγραφο 4.6.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη λιπάση θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, δεδομένου ότι η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη υδρολύεται από την πεπτική λιπάση σε φαινυλοβουτυρικό οξύ και γλυκερόλη. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με αναστολείς της λιπάσης και με λιπάση που περιέχεται σε θεραπείες αντικατάστασης παγκρεατικών ενζύμων.

Μια πιθανή επίδραση στο ισοένζυμο του CYP2D6 δεν μπορεί να αποκλειστεί και συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP2D6.

Έχει αποδειχθεί ότι η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη ή/και οι μεταβολίτες της, PAA και PBA, είναι αδύναμοι επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4 *in vivo*. *In vivo* έκθεση σε φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη έχει οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε μιδαζολάμη κατά περίπου 32% και αυξάνει την έκθεση στον 1-υδροξυ μεταβολίτη της μιδαζολάμης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η δοσολογία σταθερής κατάστασης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης προκαλεί ως αποτέλεσμα την επαγωγή του CYP3A4. Το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης ως επαγωγέα του CYP3A4 και του μεταβολισμού αυτών των προϊόντων κυρίως από την οδό του CYP3A4 είναι πιθανό. Συνεπώς, οι φαρμακευτικές επιπτώσεις ή/και τα επίπεδα του μεταβολίτη των φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που είναι υποστρώματα για αυτό το ένζυμο, μπορεί να μειωθούν και τα πλήρη αποτελέσματά τους δεν μπορεί να είναι εγγυημένα, μετά από συγχορήγηση με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως τα κορτικοστεροειδή, το βαλπροϊκό οξύ και η προβενεσίδη μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τα επίπεδα της αμμωνίας, δείτε την παράγραφο 4.4.

Οι επιδράσεις της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης στο ισοένζυμο (CYP) 2C9 του κυτοχρώματος P450 και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης με τη σελεκοξίμη έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους μην έχοντας καταδείξει στοιχεία αλληλεπίδρασης.

Οι επιδράσεις της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης σε άλλα ισοένζυμα του CYP δεν έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους και δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Μελέτες συμβατότητας κατέδειξαν τη χημική και φυσική σταθερότητα της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης κατά τη χρήση με τα ακόλουθα τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής: πολτός μήλου, κέτσαπ, πουρές κολοκύθας και πέντε ιατρικές φόρμουλες (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree και Citrulline), που καταναλώνονται συνήθως από τους ασθενείς με UCD (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η χρήση του RAVICTI σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνοδεύεται από τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης σε έγκυο γυναίκα.

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική λειτουργία σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη γονιμότητα του ανθρώπου.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το RAVICTI μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, επειδή η θεραπεία με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή πονοκεφάλους (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα όταν παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην έκθεση σε 114 ασθενείς με UCD (65 ενήλικες και 49 παιδιά μεταξύ των ηλικιών των 2 μηνών και 17 ετών) με ανεπάρκειες των CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, ή HHH σε 4 βραχυπρόθεσμες και 3 μακράς διάρκειας κλινικές μελέτες, στις οποίες 90 ασθενείς ολοκλήρωσαν θεραπεία διάρκειας 12 μηνών (διάμεση έκθεση = 51 εβδομάδες).

Κατά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να παρουσιαστεί κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια ή/και κεφαλαλγία. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες, ακόμη και αν η θεραπεία συνεχιστεί. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη ήταν η διάρροια, ο μετεωρισμός και η κεφαλαλγία (8,8% η κάθε μία), μειωμένη όρεξη (7,0%), έμετος (6,1%) και κόπωση, ναυτία και μη φυσιολογική οσμή του δέρματος (5,3% η κάθε μία).

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αξιολογηθεί σε μια κλινική μελέτη που συμπεριέλαβε 16 ασθενείς με UCD ηλικίας κάτω των 2 μηνών. Η διάμεση έκθεση ήταν 10 μήνες (εύρος 2 έως 20 μήνες).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνων και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε έναν ασθενή που πληρούσε τα ασυνήθιστα κριτήρια. Λόγω της σπανιότητας του πληθυσμού με UCD και το μικρό μέγεθος της βάσης δεδομένων

του πληθυσμού ασφαλείας του φαρμακευτικού προϊόντος (N = 114), η συχνότητα των σπάνιων και πολύ σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου δεν είναι γνωστή.

Πίνακας 1. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Ιογενής λοίμωξη του γαστρεντερικού
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Όχι συχνές	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη
	Όχι συχνές	Υπολευκωματιναιμία, υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αποστροφή των τροφίμων
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία, τρόμος
	Όχι συχνές	Δυσγευσία, λήθαργος, παραισθησία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, υπνηλία, διαταραχή της ομιλίας
	Όχι συχνές	Συγχυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Κοιλιακή αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Δυσφωνία, επίσταξη, ρινική συμφόρηση, στοματοφαρυγγικός πόνος, ερεθισμός του λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Μετεωρισμός, διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσπενία, διάταση της κοιλίας, δυσκοιλιότητα, στοματική δυσφορία, τάση για έμετο
	Όχι συχνές	Κοιλιακή δυσφορία, μη φυσιολογικά κόπρανα, ξηροστομία, ερυγές, αίσθηση επείγουσας αφόδευσης, άλγος άνω και/ή κάτω κοιλιακής χώρας, επώδυνη αφόδευση, στεατόρροια, στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Άλγος χοληδόχου κύστης
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Μη φυσιολογική οσμή του δέρματος, ακμή
	Όχι συχνές	Αλωπεκία, υπεριδρώση, κνησμός, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Οσφυαλγία, οίδημα στις αρθρώσεις, μυϊκός σπασμός, άλγος των άκρων, πελματιαία απονευρωσίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Άλγος ουροδόχου κύστης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μητρορραγία
	Όχι συχνές	Αμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, περιφερικό οίδημα
	Όχι συχνές	Πείνα, πυρεξία
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένο χάσμα ανιόντων, μείωση λεμφοκυττάρων, μείωση της βιταμίνης D
	Όχι συχνές	Αυξημένο κάλιο στο αίμα, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη,

		παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος
--	--	---

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε περισσότερους παιδιατρικούς ασθενείς από ενήλικους ασθενείς κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη, περιλαμβάνουν άλγος άνω κοιλιακής χώρας (3 από 49 παιδιατρικοί [6,1%] έναντι 1 από 51 ενήλικους [2,0%] και αυξημένο χάσμα ανιόντων (2 από 49 παιδιατρικοί [4,1%] έναντι 0 από 51 ενήλικους [0%])

Σε μια πρόσθετη μακροχρόνια (24 μηνών), μη ελεγχόμενη κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, η ασφάλεια του RAVICTI έχει αξιολογηθεί σε 16 ασθενείς με UCD ηλικίας κάτω των 2 μηνών και 10 παιδιατρικούς ασθενείς με UCD ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών. Η διάμεση έκθεση ήταν 10 μήνες (εύρος 2 έως 20 μήνες) και η διάμεση έκθεση στην ομάδα ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών ήταν 9 μήνες (εύρος 0,2 έως 20,3 μήνες). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 2. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 μηνών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Σύνολο (N = 16)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	2 (12,5%)
Αναιμία	1 (6,3%)
Θρομβοκυττάρωση	1 (6,3%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	1 (6,3%)
Υποφαγία	1 (6,3%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	3 (18,8%)
Διάρροια,	2 (12,5%)
Δυσκοιλιότητα	1 (6,3%)
Μετεωρισμός	1 (6,3%)
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	1 (6,3%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	3 (18,8%)
Εξάνθημα	3 (18,8%)
Παρακλινικές εξετάσεις	4 (25%)
Μειωμένο επίπεδο αμινοξέων	1 (6,3%)
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	1 (6,3%)
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	1 (6,3%)
Αυξημένες τρανσαμινάσες	1 (6,3%)

Πίνακας 3. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Σύνολο (N=10)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	2 (20%)
Δυσκοιλιότητα	1 (10%)
Διάρροια	1 (10%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	2 (20%)
Έκζεμα	1 (10%)
Ραβδώσεις των νυχιών	1 (10%)
Εξάνθημα	1 (10%)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Το PAA, ο ενεργός μεταβολίτης της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης, συσχετίζεται με σημεία και συμπτώματα νευροτοξικότητας (δείτε την παράγραφο 4.4) και θα μπορούσε να συσσωρευτεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υπερβολική δόση. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί και να παρακολουθείται ο ασθενής για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX09

Μηχανισμός δράσης

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν δέσμευσης του αζώτου. Είναι ένα τριγλυκερίδιο που περιέχει 3 μόρια PBA, συνδεδεμένα με ένα σκελετό γλυκερόλης.

Τα UCD είναι κληρονομούμενες ανεπάρκειες ενζύμων ή μεταφορέων απαραίτητων για τη σύνθεση ουρίας από αμμωνία (NH_3 , NH_4^+). Η απουσία αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση τοξικών επιπέδων αμμωνίας στο αίμα και στον εγκέφαλο των πασχόντων ασθενών. Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη υδρολύεται από τις παγκρεατικές λιπάσες για να αποδώσει PBA, που μετατρέπεται με οξείδωση σε βήτα PAA, τη δραστική χαρακτηριστική ομάδα της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης. Το PAA συζεύγεται με γλουταμίνη (που περιέχει 2 μόρια αζώτου) μέσω ακετυλίωσης στο ήπαρ και τα νεφρά, ώστε να σχηματίσει την PAGN, η οποία εκκρίνεται από τα νεφρά. Σε μοριακή βάση, η PAGN, όπως και η ουρία, περιέχει 2 γραμμομόρια αζώτου και παρέχει ένα εναλλακτικό μέσο για την απέκκριση του επιπλέον αζώτου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Φαρμακολογικές επιδράσεις

Στη συγκεντρωτική ανάλυση μελετών στις οποίες οι ασθενείς άλλαξαν από φαινυλοβουτυρικό νάτριο σε φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη, η $\text{AUC}_{0-24 \text{ ώρες}}$ της αμμωνίας ήταν 774,11 και 991,19 [(picomol/l)*ώρα] κατά τη διάρκεια θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη και φαινυλοβουτυρικό νάτριο, αντίστοιχα ($n = 80$, αναλογία γεωμετρικών μέσων 0,84, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης 0,740, 0,949).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση πολλαπλών δόσεων φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης 13,2 g/ημέρα και 19,8 g/ημέρα (περίπου 69% και 104% της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης), στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη 400 mg), τεσσάρων θεραπειών-σκελών μελέτη διασταύρωσης σε 57 υγιή άτομα. Το άνω όριο του μονόπλευρου ΔΕ 95% για το μεγαλύτερο προσαρμοζόμενο κατά το εικονικό φάρμακο, διορθωμένο κατά τη βάση αναφοράς QTc, με βάση την ατομική μέθοδο διόρθωσης (QTcI) για τη φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη ήταν κάτω από 10 ms, αποδεικνύοντας ότι η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη δεν είχε επίδραση παράτασης στα διαστήματα QT/QTc. Η ευαισθησία της δοκιμασίας επιβεβαιώθηκε από τη σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QTc του θετικού ελέγχου, της μοξιφλοξασίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με UCD

Ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, διάρκειας 4 εβδομάδων τυφλής διασταυρούμενης μελέτης μη κατωτερότητας (Μελέτη 1)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη μη κατωτερότητας (Μελέτη 1) συνέκρινε ισοδύναμες δόσεις της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο, αξιολογώντας 24ωρα επίπεδα φλεβικής αμμωνίας σε ασθενείς με UCD, που λάμβαναν φαινυλοβουτυρικό νάτριο πριν από την εγγραφή τους για τον έλεγχο της UCD τους. Απαιτήθηκε από τους ασθενείς να έχουν μια διάγνωση UCD με ανεπάρκειες CPS, OTC ή ASS, επιβεβαιωμένες με ενζυματική, βιοχημική ή γενετική δοκιμασία. Οι ασθενείς δεν έπρεπε να έχουν καμία κλινική απόδειξη υπεραμμωναιμίας κατά την ένταξή τους και δεν τους επιτράπηκε να λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα της αμμωνίας (π.χ., βαλπροϊκό), να αυξήσουν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή να επηρεάζουν σημαντικά τη νεφρική κάθαρση (π.χ., προβενεσίδη).

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη ήταν μη κατώτερη προς το φαινυλοβουτυρικό νάτριο σε σχέση με την 24ωρη AUC για την αμμωνία. Σαράντα-τέσσερις ασθενείς αξιολογήθηκαν σε αυτή την ανάλυση. Οι μέσες 24ωρες AUC για τη φλεβική αμμωνία σε σταθερή κατάσταση δοσολογίας ήταν 866 micromol/l*ώρα και 977 micromol/l*ώρα με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη και φαινυλοβουτυρικό νάτριο, αντίστοιχα (n = 44, αναλογία γεωμετρικών μέσων 0,91, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης 0,799, 1,034).

Σε συνέπεια με την αμμωνία στο πλάσμα, τα επίπεδα της γλουταμίνης στο αίμα ήταν χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη σε σύγκριση με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο σε κάθε σκέλος της μελέτης διασταύρωσης (μείωση $44,3 \pm 154,43$ micromol/l μετά από φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη σε σύγκριση με το NaPBA, $p = 0,064$, συζευγμένη *t*-δοκιμή, $p = 0,048$, δοκιμή Wilcoxon signed-rank).

Ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη παράτασης σε ενήλικες

Μια μακροπρόθεσμη (12 μηνών), μη ελεγχόμενη, ανοικτή μελέτη (Μελέτη 2) διεξήχθη για την εκτίμηση μηνιαίων ελέγχων αμμωνίας και υπεραμμωναιμιακής κρίση κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 12 μηνών. Συνολικά 51 ενήλικες ασθενείς με ανεπάρκειες CPS, OTC, ASS, ASL, ARG και HHH εντάχθηκαν στη μελέτη και όλοι εκτός από 6 είχαν αλλάξει από φαινυλοβουτυρικό νάτριο σε ισοδύναμες δόσεις φαινυλοβουτυρικής γλυκερίνης. Τα επίπεδα φλεβικής αμμωνίας παρακολουθούνταν σε μηνιαία βάση. Οι μέσες τιμές φλεβικής αμμωνίας σε νηστεία στους ενήλικες στη Μελέτη 2 ήταν εντός φυσιολογικών ορίων κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη (εύρος: 6-30 micromol/l). Από 51 ενήλικες ασθενείς που συμμετέχουν στη Μελέτη 2, 7 ασθενείς (14%) ανέφεραν συνολικά 10 υπεραμμωναιμιακές κρίσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη σε σύγκριση με 9 ασθενείς (18%) οι οποίοι είχαν αναφέρει συνολικά 15 κρίσεις στους 12 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης, ενώ έπαιρναν φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με UCD

Η αποτελεσματικότητα της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 μηνών έως 17 ετών, οι οποίες αφορούν ανεπάρκειες των OTC, ASS, ASL και ARG αξιολογήθηκε σε 2 σταθερής ακολουθίας, ανοικτής επισήμανσης μελέτες αλλαγής από το φαινυλοβουτυρικό νάτριο σε ισοδύναμες δοσολογίες φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης (Μελέτες 3 και 4). Η Μελέτη 3 είχε 14 ημέρες διάρκεια και η Μελέτη 4 είχε 10 ημέρες διάρκεια.

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη βρέθηκε να είναι μη κατώτερη από το φαινυλοβουτυρικό νάτριο όσον αφορά στον έλεγχο της αμμωνίας και στις δύο αυτές παιδιατρικές μελέτες. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των βραχυπρόθεσμων μελετών σε παιδιά (Μελέτη 3 και Μελέτη 4), η αμμωνία του πλάσματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη μετά την αλλαγή σε φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη. Η AUC₀₋₂₄ της αμμωνίας ήταν 626,79 και 871,72 (micromol/l)*ώρα κατά τη διάρκεια θεραπείας με

φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη και φαινυλοβουτυρικό νάτριο, αντίστοιχα ($n = 26$, αναλογία γεωμετρικών μέσων 0,79, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης 0,647, 0,955).

Τα μέσα επίπεδα γλουταμίνης στο αίμα ήταν επίσης μη σημαντικά χαμηλότερα μετά τη θεραπεία με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη σε σύγκριση με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο, με $-45,2 \pm 142,94 \text{ micromol/l}$ ($p = 0,135$, σε συνδυασμό t -test, $p = 0,114$, δοκιμασία Wilcoxon signed-rank).

Ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενες μελέτες επέκτασης σε παιδιατρικούς ασθενείς

Μακροπρόθεσμες (12 μηνών), μη ελεγχόμενες, ανοικτής επισήμανσης μελέτες διεξήχθησαν για την εκτίμηση μηνιαίων ελέγχων αμμωνίας και υπεραμμωναιμιακής κρίσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 12 μηνών σε τρεις μελέτες (Μελέτη 2, η οποία ενέταξε επίσης ενηλίκους και επεκτάσεις των Μελετών 3 και 4). Συνολικά 49 παιδιά ηλικίας 2 μηνών έως 17 ετών με ανεπάρκειες OTC, ASS, ASL, και ARG εντάχθηκαν και μόνο 1 είχε αλλάξει από φαινυλοβουτυρικό νάτριο σε φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη. Οι μέσες τιμές φλεβικής αμμωνίας σε νηστεία ήταν εντός φυσιολογικών ορίων κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη (εύρος: 17-25 micromol/l). Από 49 παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες επέκτασης, 12 ασθενείς (25%) ανέφεραν συνολικά 17 υπεραμμωναιμιακές κρίσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη σε σύγκριση με 38 κρίσεις σε 21 ασθενείς (43%) κατά τους 12 μήνες πριν την ένταξη στη μελέτη, ενώ υποβάλλονταν σε θεραπεία με φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

Μια μακροχρόνια μελέτη ανοικτής επισήμανσης (Μελέτη 5) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση του ελέγχου της αμμωνίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με UCD. Στη μελέτη εντάχθηκε ένα σύνολο 45 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας μεταξύ 1 και 17 ετών με UCD οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τη Μελέτη 2 και τις επεκτάσεις ασφάλειας των Μελετών 3 και 4. Η διάρκεια συμμετοχής στη μελέτη κυμάνθηκε από 0,2 έως 5,9 έτη. Τα επίπεδα φλεβικής αμμωνίας παρακολουθούνταν τουλάχιστον κάθε 6 μήνες. Οι μέσες τιμές φλεβικής αμμωνίας στους παιδιατρικούς ασθενείς στη Μελέτη 5 ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας (24 μηνών) θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη (εύρος: 15-25 micromol/l). Από τους 45 παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη, 11 ασθενείς (24%) ανέφεραν συνολικά 22 υπεραμμωναιμιακές κρίσεις.

Σε μια πρόσθετη μακροχρόνια (24 μηνών), μη ελεγχόμενη κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, η ασφάλεια του RAVICTI έχει αξιολογηθεί σε 16 ασθενείς με UCD ηλικίας κάτω των 2 μηνών και 10 παιδιατρικούς ασθενείς με UCD ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών.

Μελέτη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 μηνών

Ένα σύνολο 16 παιδιατρικών ασθενών με UCD ηλικίας κάτω των 2 μηνών συμμετείχαν σε μια μακροχρόνια (24 μηνών), μη ελεγχόμενη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, από τους οποίους 10 ασθενείς άλλαξαν από φαινυλοβουτυρικό νάτριο στο RAVICTI. Τρεις ασθενείς δεν είχαν εκτεθεί στο παρελθόν στη θεραπεία και τρεις επιπλέον ασθενείς διέκοψαν σταδιακά το ενδοφλέβιο βενζοϊκό νάτριο και το φαινυλοξικό νάτριο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στο RAVICTI. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιτυχή μετάβαση στο RAVICTI εντός 3 ημερών, όπου ως επιτυχής μετάβαση ορίστηκε η απουσία σημείων και συμπτωμάτων υπεραμμωναιμίας και τιμή φλεβικής αμμωνίας μικρότερη των 100 micromol/l. Οι μέσες κανονικοποιημένες τιμές φλεβικής αμμωνίας στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 μηνών ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη (εύρος: 35 έως 94 micromol/l).

Υπεραμμωναιμία αναφέρθηκε σε 5 (50%) ασθενείς ηλικίας < 1 μηνός (σε όλους σοβαρή αλλά όχι θανατηφόρα) και 1 ασθενή (16,7%) ηλικίας 1-2 μηνών (μη σοβαρή), το οποίο συνάδει με σοβαρούς τύπους της νόσου που διαγιγνώσκονται στη νεογνική περίοδο. Σε 4 από τους 5 ασθενείς ηλικίας <1 μηνός, οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου περιλάμβαναν μολυσματικούς επιταχυντικούς παράγοντες, υπεραμμωναιμιακή κρίση κατά την έναρξη και παράλειψη δόσης. Δεν αναφέρθηκε έναυσμα από επιταχυντικό παράγοντα ή παράλειψη δόσης για τους άλλους 2 ασθενείς (1 ηλικίας <1 μηνός, 1 ηλικίας 1-2 μηνών). Προσαρμογή της δόσης πραγματοποιήθηκε σε 3 ασθενείς ηλικίας <1 μηνός.

Μελέτη σε παιδιά ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών

Ένα σύνολο 10 παιδιατρικών ασθενών με UCD ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών συμμετείχαν σε μια μακροχρόνια (24 μηνών), μη ελεγχόμενη μελέτη ανοικτής επισημάνσης, από τους οποίους 6 ασθενείς άλλαξαν από φαινυλοβουτυρικό νάτριο στο RAVICTI και 1 ασθενής άλλαξε από φαινυλοβουτυρικό νάτριο και βενζοϊκό νάτριο. Δύο ασθενείς δεν είχαν εκτεθεί στο παρελθόν στη θεραπεία και ένας επιπλέον ασθενής διέκοψε σταδιακά το ενδοφλέβιο βενζοϊκό νάτριο και το φαινυλοξικό νάτριο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στο RAVICTI.

Εννέα ασθενείς είχαν επιτυχή μετάβαση στο RAVICTI εντός 4 ημερών, ακολουθούμενη από 3 ημέρες παρατήρησης για ένα σύνολο 7 ημερών, όπου ως επιτυχής μετάβαση ορίστηκε η απουσία σημείων και συμπτωμάτων υπεραμμωναιμίας και τιμή φλεβικής αμμωνίας μικρότερη των 100 micromol/l. Ένας επιπρόσθετος ασθενής ανέπτυξε υπεραμμωναιμία κατά την ημέρα 3 της δοσολογίας και παρουσίασε χειρουργικές επιπλοκές (διάτρηση του εντέρου και περιτονίτιδα) μετά από τοποθέτηση νηστιδικού σωλήνα κατά την ημέρα 4. Αυτός ο ασθενής παρουσίασε υπεραμμωναιμιακή κρίση κατά την ημέρα 6 και ακολούθως αποβίωσε από σήψη από την περιτονίτιδα άσχετα από το φαρμακευτικό προϊόν. Αν και δύο ασθενείς είχαν, κατά την ημέρα 7, τιμές αμμωνίας 150 micromol/l και 111 micromol/l αντίστοιχα, κανένας από τους δύο δεν είχε σχετιζόμενα σημεία και συμπτώματα υπεραμμωναιμίας.

Τρεις ασθενείς ανέφεραν ένα σύνολο 7 υπεραμμωναιμιακών κρίσεων που ορίζονται ως παρουσία σημείων και συμπτωμάτων που συνάδουν με υπεραμμωναιμία (όπως συχνός έμετος, ναυτία, κεφαλαλγία, λήθαργος, ευερεθιστότητα, εριστικότητα ή/και υπνηλία) οι οποίες σχετίζονταν με υψηλά επίπεδα φλεβικής αμμωνίας και χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση. Οι υπεραμμωναιμιακές κρίσεις επιταχύνθηκαν από έμετο, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, γαστρεντερίτιδα, μειωμένη θερμιδική πρόσληψη ή δεν είχαν αναγνωρισμένο επιταχυντικό συμβάν (3 συμβάντα). Υπήρξε ένας επιπρόσθετος ασθενής ο οποίος είχε ένα επίπεδο φλεβικής αμμωνίας που υπερέβη τα 100 micromol/l, το οποίο δεν σχετιζόταν με μια υπεραμμωναιμιακή κρίση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συνοψίζονται στην παράγραφο 4.8.

Η αντιστροφή της προϋπάρχουσας νευρολογικής βλάβης είναι μάλλον απίθανη μετά τη θεραπεία και η νευρολογική επιδείνωση μπορεί να συνεχιστεί σε ορισμένους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη είναι ένα προ-φάρμακο της PBA. Μετά την από του στόματος κατάποση, η PBA απελευθερώνεται από τον σκελετό γλυκερόλης στο γαστρεντερικό σωλήνα από τις παγκρεατικές λιπάσες. Η PBA που προέρχεται από τη φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη μετατρέπεται περαιτέρω μέσω β-οξείδωσης σε PAA.

Σε υγιή ενήλικα άτομα σε νηστεία που λαμβάνουν εφάπαξ από του στόματος δόση των 2,9 ml/m² φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης, τα επίπεδα αιχμής των PBA, PAA και PAGN στο πλάσμα έλαβαν χώρα σε 2 ώρες, 4 ώρες και 4 ώρες, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της PBA ήταν ποσοτικά προσδιοριζόμενες σε 15 από 22 συμμετέχοντες στο πρώτο δείγμα μετά τη δόση (0,25 ώρες). Η μέση μέγιστη συκέντρωση (C_{max}) των PBA, PAA και PAGN ήταν 37,0 μικρογραμμάρια/ml, 14,9 μικρογραμμάρια/ml και 30,2 μικρογραμμάρια/ml, αντίστοιχα. Σε υγιή άτομα, δεν ανιχνεύτηκε άθικτη φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη στο πλάσμα.

Σε υγιή άτομα, η συστηματική έκθεση σε PAA, PBA και PAGN αυξήθηκε κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Μετά από 4 ml φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης για 3 ημέρες (3 φορές την ημέρα [TID]), η μέση C_{max} και AUC ήταν 66 mcg/ml και 930 mcg • h/ml για την PBA και 28 μικρογραμμάρια/ml και 942 mcg • h/ml για το PAA, αντίστοιχως. Στην ίδια μελέτη, μετά από 6 ml φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης για 3 ημέρες (TID), η μέση C_{max} και AUC ήταν 100 mcg/ml και 1.400 mcg • h/ml για την PBA και 65 mcg/ml και 2.064 mcg • h/ml για το PAA, αντίστοιχως.

Σε ενήλικες ασθενείς με UCD που λάμβαναν πολλαπλές δόσεις της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ($C_{max,ss}$) των PBA, PAA και PAGN παρουσιάστηκαν σε 8 ώρες, 12 ώρες και 10 ώρες, αντίστοιχα, μετά την πρώτη δόση κατά την ημέρα. Σε ασθενείς με UCD, δεν ανιχνεύτηκε άθικτη φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη στο πλάσμα.

Η μοντελοποίηση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού και οι προσομοιώσεις δοσολογίας δείχνουν ότι η PBA εισέρχεται στην κυκλοφορία περίπου 70-75% πιο αργά όταν χορηγείται από το στόμα όπως η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη, σε σύγκριση με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο και περαιτέρω καθορίζουν ότι η επιφάνεια του σώματος είναι ο πιο σημαντικός συν-παράγοντας που εξηγεί τη μεταβλητότητα της κάθαρσης του PAA.

Κατανομή

In vitro, η έκταση της δέσμευσης της ανθρώπινης πρωτεΐνης πλάσματος για τους ^{14}C -σημασμένους μεταβολίτες ήταν 80,6% έως 98,0% για την PBA (πάνω από 1-250 μικρογραμμάρια/ml) και 37,1% έως 65,6% για το PAA (πάνω από 5 έως 500 μικρογραμμάρια/ml). Η δέσμευση πρωτεΐνης για την PAGN ήταν 7% έως 12% και δεν σημειώθηκε καμία επίδραση συγκέντρωσης.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση, οι παγκρεατικές λιπάσες υδρολύουν την φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη (δηλαδή τη φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη) και αποδεσμεύουν την PBA. Η PBA υφίσταται β-οξείδωση στο PAA, το οποίο είναι συζευγμένο με γλουταμίνη στο ήπαρ και στα νεφρά, μέσω του ενζύμου φαινυλακετυλ-CoA: L-γλουταμίνη- N-ακετυλοτρανσφεράση για το σχηματισμό της PAGN. Η PAGN στη συνέχεια αποβάλλεται στα ούρα.

Ο κορεσμός της σύζευξης του PAA και της γλουταμίνης για το σχηματισμό της PAGN υποδείχθηκε από αυξήσεις στην αναλογία του PAA προς την PAGN στο πλάσμα σε αυξανόμενη δόση και με την αυξανόμενη σοβαρότητα της ηπατικής δυσλειτουργίας.

Σε υγιή άτομα, μετά από χορήγηση 4 ml, 6 ml και 9 ml, 3 φορές την ημέρα για 3 ημέρες, η αναλογία της μέσης AUC_{0-23h} του PAA ως προς την PAGN ήταν 1, 1,25 και 1,6 αντίστοιχα. Σε μια ξεχωριστή μελέτη, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B και C), οι αναλογίες των μέσων τιμών για το PAA προς την PAGN μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν 6 ml και 9 ml δύο φορές ημερησίως, κυμαίνονταν από 0,96 έως 1,28 και για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 9 ml δύο φορές ημερησίως, κυμαίνονταν από 1,18-3,19.

Σε *in vitro* μελέτες, η ειδική δραστηριότητα των λιπασών της φαινυλοβουτυρικής ηπαρίνης παρατηρήθηκε με την ακόλουθη φθίνουσα σειρά: παγκρεατική λιπάση τριγλυκεριδίων, λιπάση καρβοξυλ-εστέρα και σχετιζόμενη με την παγκρεατική λιπάση πρωτεΐνη 2. Περαιτέρω, η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη υδρολύεται *in vitro* από εστεράσες στο ανθρώπινο πλάσμα. Σε αυτές τις *in vitro* μελέτες, μια πλήρης εξαφάνιση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης δεν παράγει γραμμομοριακό ισοδύναμο PBA, υποδηλώνοντας το σχηματισμό μεταβολιτών μονο- ή δι-εστέρων. Ωστόσο, ο σχηματισμός των μονο- ή δι-εστέρων δεν μελετήθηκε σε ανθρώπους.

Αποβολή

Το μέσο (SD) ποσοστό της χορηγούμενης PBA που αποβάλλεται ως PAGN ήταν περίπου 68,9% (17,2) σε ενήλικες και 66,4% (23,9) σε παιδιατρικούς ασθενείς με UCD σε σταθερή κατάσταση. Το PAA και η PBA αντιπροσώπευσαν ήσσονος σημασίας μεταβολίτες στα ούρα, με κάθε έναν να προσμετράται για < 1% της χορηγούμενης δόσης της PBA.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με κλινικά αντιρροπούμενη κίρρωση και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Child-Pugh B και C), η μέση C_{max} του PAA ήταν 144 mcg/ml (εύρος: 14-358 mcg/ml) μετά από ημερήσια

χορήγηση 6 ml φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης δύο φορές ημερησίως, ενώ η μέση C_{max} του PAA ήταν 292 mcg/ml (εύρος: 57-655 mcg/ml) μετά από ημερήσια χορήγηση 9 ml φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης δύο φορές ημερησίως. Η αναλογία των μέσων τιμών για το PAA ως προς την PAGN μεταξύ όλων των ασθενών με δόση 6 ml δύο φορές ημερησίως, κυμαίνονταν από 0,96 έως 1,28 και για ασθενείς με δόση 9 ml δύο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 1,18-3,19. Μετά από πολλαπλές δόσεις, μία συγκέντρωση PAA > 200 mcg/l συσχετίστηκε με αναλογία συγκεντρώσεων PAA προς PAGN στο πλάσμα υψηλότερη από 2,5.

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μετατροπή του PAA σε PAGN μπορεί να μειώνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ότι μια αναλογία PAA προς PAGN στο πλάσμα > 2,5, καθορίζει τους ασθενείς με κίνδυνο αυξημένων επιπέδων PAA.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων αυτών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) ή σε αιμοκάθαρση, δεν έχει μελετηθεί.

Φύλο

Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, βρέθηκε μια επίδραση του φύλου για όλους τους μεταβολίτες, με τις γυναίκες γενικά να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις όλων των μεταβολιτών στο πλάσμα από ότι οι άνδρες σε ένα δεδομένο επίπεδο δόσης. Σε υγιείς εθελόντριες γυναίκες, η μέση C_{max} για το PAA ήταν 51% και 120% υψηλότερη σε σχέση με άνδρες εθελοντές μετά από χορήγηση 4 ml και 6 ml 3 φορές την ημέρα για 3 ημέρες, αντίστοιχα. Η δόση που ρυθμίζει τη μέση τιμή της AUC_{0-23h} σε κανονικά επίπεδα, για το PAA ήταν 108% υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ωστόσο, η δοσολογία σε ασθενείς με UCD πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τις ειδικές μεταβολικές ανάγκες και την υπολειπόμενη χωρητικότητα του ενζύμου του ασθενούς, ανεξάρτητα από το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού και οι προσομοιώσεις δόσεων, υποδεικνύουν ότι το εμβαδόν του σώματος είναι ο πιο σημαντικός συν-παράγοντας που εξηγεί τη μεταβλητότητα της κάθαρσης του PAA. Η κάθαρση του PAA ήταν 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h και 24,4 l/h, αντίστοιχα, για τους ασθενείς με UCD ηλικίας ≤ 2, 3 έως 5, 6 έως 11 και 12 έως 17 χρόνων. Σε 16 παιδιατρικούς ασθενείς με UCD ηλικίας κάτω των 2 μηνών, η κάθαρση του PAA ήταν 3,8 l/h. Σε 7 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών που έλαβαν RAVICTI έως τους 12 μήνες, οι συγκεντρώσεις των PAA, PBA και PAGN δεν αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και το συνολικό διάμεσο PAA, οι συγκεντρώσεις PBA και PAGN σε αυτούς τους ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας.

Η μέση μέγιστη αναλογία PAA προς PAGN σε ασθενείς με UCD ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 2 μηνών ήταν υψηλότερη (μέση τιμή: 1,65, εύρος 0,14 έως 7,07) από τους ασθενείς με UCD ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 2 ετών (μέση τιμή 0,59, εύρος 0,17 έως 1,21). Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα του PAA σε ασθενείς ηλικίας < 2 μηνών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Καρκινογένεση

Σε μια μελέτη σε αρουραίους, η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη προκάλεσε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των παγκρεατικών αδενωμάτων κυψελοειδών κυττάρων, καρκίνωμα και συνδυασμένο αδένωμα ή καρκίνωμα σε αρσενικά και θηλυκά, σε μία δόση 4,7 και 8,4 φορές τη δόση σε ενήλικες ασθενείς (6,87 ml/m²/ημέρα βάσει των συνδυασμένων AUC για την PBA και το PAA). Η επίπτωση των παρακάτω όγκων ήταν επίσης αυξημένη σε θηλυκούς

αρουραίους: θυλακιώδες αδένωμα κυττάρων θυρεοειδούς, καρκίνωμα και συνδυασμένο αδένωμα ή καρκίνωμα, συνδυασμένο αδένωμα ή καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων, νευρίνωμα του τραχήλου της μήτρας, ενδομητριακός στρωματικός πολύποδας της μήτρας και συνδυασμένος πολύποδας ή σάρκωμα.

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη δεν προκάλεσε την εμφάνιση όγκων σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg/ημέρα σε μια μελέτη 26 εβδομάδων σε ποντίκια.

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη έχει δοκιμασθεί σε μία σειρά από *in vitro* και *in vivo* μελέτες γονοτοξικότητας και δεν παρουσίασε γονοτοξικότητα.

Επίδραση στη γονιμότητα

Η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική λειτουργία σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους σε κλινικά επίπεδα έκθεσης, ωστόσο σε από του στόματος δόσεις έως περίπου 7 φορές τη δόση σε ενήλικες ασθενείς, παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα όπως και η τοξικότητα σε αρσενικά και ο αριθμός των μη βιώσιμων εμβρύων αυξήθηκε.

Μελέτες ανάπτυξης

Η από του στόματος χορήγηση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης κατά την περίοδο της οργανογένεσης σε αρουραίους και κουνέλια δεν είχε καμία επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου σε 2,7 και 1,9 φορές τη δόση σε ενήλικες ασθενείς, αντίστοιχα. Ωστόσο, η μητρική τοξικότητα και οι δυσμενείς επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων του μειωμένου βάρους του εμβρύου και των αυχενικών πλευρών παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη σε αρουραίους με μία δόση περίπου 6 φορές τη δόση των ενήλικων ασθενών, με βάση τις συνδυασμένες AUC για την PBA και το PAA. Δεν παρατηρήθηκαν αναπτυξιακές ανωμαλίες σε αρουραίους έως την ημέρα 92 μετά τον τοκετό μετά την από του στόματος χορήγηση σε εγκύους αρουραίους, κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης και της γαλουχίας.

Μελέτη νεαρών ζώων

Σε μια μελέτη σε νεαρούς αρουραίους με καθημερινή από του στόματος δοσολογία που πραγματοποιήθηκε μετά την ημέρα 2 από τον τοκετό έως το ζευγάρι και την εγκυμοσύνη μετά την ωρίμανση, το τερματικό βάρος σώματος μειώνονταν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο στα αρσενικά και τα θηλυκά, έως 16% και 12% αντίστοιχα. Η γονιμότητα (αριθμός των εγκύων αρουραίων) μειώθηκε έως 25%, σε δόση 2,6 φορές τη δόση των ενήλικων ασθενών. Παρατηρήθηκαν επίσης εμβρυοτοξικότητα (αυξημένες απορροφήσεις) και μειωμένο μέγεθος νεογνού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 14 ημέρες και η φιάλη και το περιεχόμενό της πρέπει να απορριφθούν, ακόμα κι αν δεν ήταν τελείως κενή/.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγής γυάλινη φιάλη τύπου III με πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) και πώμα ασφαλείας για παιδιά με ενσωματωμένο ένθετο σύριγγας.

Κάθε φιάλη περιέχει 25 ml υγρού.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Με βάση τον συνταγογραφημένο όγκο δοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να προμηθεύονται σύριγγες για χορήγηση από του στόματος που φέρουν σήμανση CE με το κατάλληλο μέγεθος για τη δόση και συμβατές με το ένθετο σύριγγας στη φιάλη φιάλης από το φαρμακείο.

Μία σύριγγα στοματικής χορήγησης θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάθε ημέρα. Η σύριγγα στοματικής χορήγησης δεν θα πρέπει να ξεπλένεται μεταξύ των ημερησίων δόσεων, επειδή η εισαγωγή νερού προκαλεί την υποβάθμιση της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης. Η σύριγγα στοματικής χορήγησης θα πρέπει να απορρίπτεται μετά την τελευταία δόση της ημέρας.

Η χημική συμβατότητα της φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης με ιατρικού βαθμού ρινογαστρικό, γαστροστομικό και ρινονησιδικό σωλήνα σιλικόνης, έχει επίσης επιδειχθεί. *In vitro* μελέτες που αξιολογούν το ποσοστό ανάκτησης της συνολικής δόσης που χορηγείται με ρινογαστρικό ή γαστροστομικό σωλήνα, επέδειξαν ότι το ποσοστό της δόσης που ανακτήθηκε ήταν > 99% για δόσεις > 1 ml και 70% για μία δόση των 0,5 ml. Συνεπώς, συνιστάται να χρησιμοποιούνται οι ρινογαστρικοί, ρινονησιδικοί ή γαστρονομικοί σωλήνες μόνο για τη χορήγηση δόσεων $\geq$ 1 ml. Εάν υπάρχει ανάγκη να χορηγηθεί μία δόση των 0,5 ml ή μικρότερη με τον εν λόγω ρινογαστρικό, ρινονησιδικό ή γαστροστομικό σωλήνα, θα πρέπει να εξεταστεί η χαμηλή ανάκτηση του φαρμάκου στη δοσολογία.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1062/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Νοεμβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25/08/2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Σουηδία

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAVICTI 1,1 g/ml πόσιμο υγρό
φαινυλβουτυρική γλυκερόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 1,1 g φαινυλβουτυρικής γλυκερόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο υγρό.
1 φιάλη 25 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος ή γαστρεντερική χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Χρησιμοποιήστε εντός 14 ημερών από το άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1062/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

RAVICTI

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

RAVICTI 1,1 g/ml πόσιμο υγρό
φαινυλβουτυρική γλυκερόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml υγρού περιέχει 1,1 g φαινυλβουτυρικής γλυκερόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Υγρό από του στόματος χορήγησης.

25 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από χρήση.

Από του στόματος ή γαστροεντερική χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε εντός 14 ημερών από το άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1062/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

RAVICTI 1,1 g/ml πόσιμο υγρό φαινυλβουτυρική γλυκερόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το RAVICTI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το RAVICTI
3. Πώς να πάρετε το RAVICTI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το RAVICTI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RAVICTI και ποια είναι η χρήση του

ΤΟ RAVICTI περιέχει τη δραστική ουσία «Φαινυλβουτυρική γλυκερόλη», η οποία χρησιμοποιείται για έξι γνωστές «διαταραχές του κύκλου ουρίας» (UCD) σε ενήλικες και παιδιά. Οι UCD περιλαμβάνουν ελλείψεις ορισμένων ηπατικών ενζύμων, όπως της καρβαμοϋλοφωσφορικής συνθετάσης I (CPS), της ορνιθο-καρβαμοϋλο-τρανσφεράσης (OTC), της αργινινοηλεκτρικής συνθετάσης (ASS), της αργινοηλεκτρικής λυάσης (ASL), της αργινάσης I (ARG) και της ορνιθίνης-τρανσλοκάσης (σύνδρομο υπερορνιθιναμίας-υπεραμμωναιμίας-ομοκυτρουλλινουρίας [HHH]).

Το RAVICTI πρέπει να συνδυάζεται με δίαιτα μειωμένης πρόσληψης πρωτεΐνης και σε μερικές περιπτώσεις με δίαιτα με συμπληρώματα, όπως απαραίτητα αμινοξέα (αγανίνη, κιτρουλίνη, θερμιδικά συμπληρώματα χωρίς πρωτεΐνη).

Σχετικά με τις διαταραχές του κύκλου της ουρίας

- Στις διαταραχές του κύκλου της ουρίας, ο οργανισμός δεν μπορεί να αφαιρέσει το άζωτο από την πρωτεΐνη που τρώμε.
- Κανονικά, ο οργανισμός μετατρέπει το επιπλέον άζωτο της πρωτεΐνης σε μια ένωση αποβλήτων που ονομάζεται «αμμωνία». Το ήπαρ στη συνέχεια αφαιρεί την αμμωνία από τον οργανισμό μέσω ενός κύκλου που ονομάζεται «κύκλος της ουρίας».
- Στις διαταραχές του κύκλου της ουρίας, ο οργανισμός δεν είναι σε θέση να παράγει αρκετά ηπατικά ένζυμα για να αφαιρέσει το επιπλέον άζωτο.
- Αυτό σημαίνει ότι η αμμωνία συσσωρεύεται στον οργανισμό. Εάν η αμμωνία δεν απεκκριθεί από τον οργανισμό, μπορεί να βλάψει τον εγκέφαλο και να οδηγήσει σε χαμηλά επίπεδα συνείδησης ή κόμα.
- Οι διαταραχές του κύκλου της ουρίας είναι σπάνιες.

Πώς λειτουργεί το RAVICTI

ΤΟ RAVICTI βοηθά τον οργανισμό να αποβάλλει το επιπλέον άζωτο. Αυτό μειώνει την ποσότητα της αμμωνίας στον οργανισμό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το RAVICTI

Μην πάρετε το RAVICTI:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη
- εάν πάσχετε από οξεία υπεραμμονιαμία (υψηλά επίπεδα αμμωνίας στο αίμα σας), η οποία απαιτεί πιο ταχεία επέμβαση (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Εάν δεν είστε σίγουροι για το εάν τα παραπάνω ισχύουν για σας, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το RAVICTI.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το RAVICTI:

- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά ή το ήπαρ - αυτό είναι επειδή το RAVICTI απεκκρίνεται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών και του ήπατος
- εάν έχετε προβλήματα με το πάγκρεας, το στομάχι ή το έντερο - αυτά τα όργανα είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του RAVICTI στον οργανισμό

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το RAVICTI.

Σε κάποιες περιπτώσεις όπως μόλυνση ή μετά από εγχείρηση, η ποσότητα της αμμωνίας μπορεί να αυξηθεί παρά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο και μπορεί να βλάψει τον εγκέφαλο (υπεραμμονιαμική εγκεφαλοπάθεια).

Σε άλλες περιπτώσεις, η ποσότητα της αμμωνίας στο αίμα αυξάνεται γρήγορα. Σε αυτήν την περίπτωση, το RAVICTI δεν θα σταματήσει το επίπεδο της αμμωνίας στο αίμα σας από το να φτάσει σε σοβαρά υψηλή τιμή.

Τα υψηλά επίπεδα της αμμωνίας προκαλούν αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος) ή αίσθημα σύγχυσης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο, εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία.

Θα χρειαστούν εργαστηριακές εξετάσεις, προκειμένου ο γιατρός σας να μπορέσει να προσδιορίσει και να διατηρήσει τη σωστή δόση για εσάς.

Άλλα φάρμακα και RAVICTI

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε τα παρακάτω φάρμακα, που μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται με το RAVICTI. Εάν πάρετε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να χρειαστείτε τακτικές εξετάσεις αίματος:

- μιδαζολάμη και βαρβιτουρικά - χρησιμοποιούνται για την καταστολή, τη δυσκολία στον ύπνο ή την επιληψία
- αντισυλληπτικά

Επίσης, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε τα παρακάτω φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν την ποσότητα της αμμωνίας στον οργανισμό σας ή να αλλάξουν τον τρόπο λειτουργίας του RAVICTI:

- κορτικοστεροειδή - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονών του σώματος
- βαλπροϊκό οξύ - ένα φάρμακο για την επιληψία
- αλοπεριδόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων προβλημάτων ψυχικής υγείας
- προβενεσίδη - για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα («υπερουριχαιμία»)
- αναστολείς λιπάσης (όπως ορλιστάτη) – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας

- λιπάση σε θεραπείες παγκρεατικής αντικατάστασης

Εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω για σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το RAVICTI.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος, ενημερώστε το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το RAVICTI. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το RAVICTI, μιλήστε με τον γιατρό σας. Το RAVICTI δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς ο κίνδυνος για το αγέννητο μωρό σας δεν μπορεί να αποκλειστεί.
- Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RAVICTI. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης για σας.
- Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν σχεδιάσετε να θηλάσετε ενώ λαμβάνετε το RAVICTI. Θα πρέπει να ληφθεί μια απόφαση όσον αφορά τον θηλασμό ή τη διακοπή της θεραπείας με το RAVICTI λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της θεραπείας για εσάς και το όφελος του θηλασμού για το μωρό σας. Ο λόγος είναι ότι το RAVICTI μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και ο κίνδυνος στα νεογνένια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.
-

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το RAVICTI μπορεί να έχει ισχυρές επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, όταν παίρνετε το RAVICTI, μπορείτε να αισθανθείτε ζάλη ή πονοκέφαλο. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αντιμετωπίζετε αυτές τις παρενέργειες.

3. Πώς να πάρετε το RAVICTI

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θα πρέπει να ακολουθήσετε μια ειδική διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RAVICTI.

- Αυτή η διαίτα θα σχεδιαστεί για εσάς από τον γιατρό και τον διαιτολόγο σας.
- Πρέπει να ακολουθήσετε προσεκτικά αυτή τη διαίτα.
- Ενδέχεται να χρειαστεί να λάβετε συμπληρωματικά σκευάσματα αμινοξέων.
- Θα πρέπει να λαμβάνετε τη θεραπεία και να ακολουθείτε μια διαίτα για όλη τη ζωή σας, εκτός εάν υποβληθείτε σε επιτυχή μεταμόσχευση ήπατος.

Πόσο να πάρετε

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο RAVICTI θα πρέπει να παίρνετε κάθε μέρα.

- Η ημερήσια δόση σας θα εξαρτηθεί από το μέγεθος και το βάρος σας, την ποσότητα της πρωτεΐνης στη διατροφή σας και τη γενική κατάσταση της διαταραχής του κύκλου ουρίας σας.
- Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει μια χαμηλότερη δόση εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.
- Θα χρειαστείτε τακτικές εξετάσεις αίματος, ώστε ο γιατρός σας να μπορεί να καθορίσει τη σωστή δόση για εσάς.
- Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να παίρνετε το RAVICTI περισσότερο από 3 φορές την ημέρα. Σε μικρά παιδιά, αυτό μπορεί να είναι 4 έως 6 φορές την ημέρα. Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 3 ώρες μεταξύ κάθε δόσης.

Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο

Ο γιατρός σας θα σας πει πώς να πάρετε το πόσιμο υγρό RAVICTI. Μπορείτε να το πάρετε με τους παρακάτω τρόπους:

- από το στόμα

- μέσω ενός σωλήνα που περνάει μέσα από την κοιλιά σας προς το στομάχι - που ονομάζεται «σωλήνας γαστροστομίας»
- μέσω ενός σωλήνα που περνάει μέσα από την μύτη σας προς το στομάχι - που ονομάζεται «ρινογαστρικός σωλήνας»

Πάρτε το RAVICTI από το στόμα, εκτός εάν σας έχει πει διαφορετικά ο γιατρός σας.

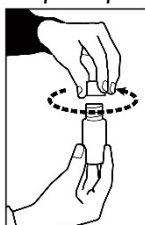
RAVICTI και γεύματα

Παίρνετε το RAVICTI με ή αμέσως μετά από ένα γεύμα. Τα μικρά παιδιά θα πρέπει να παίρνουν το φάρμακο κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα.

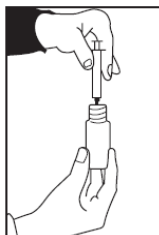
Μέτρηση της δόσης

- Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα στοματικής χορήγησης για να μετρήσετε τη δόση σας
- Θα πρέπει να έχετε τη φιάλη του RAVICTI μαζί με μια στοματική σύριγγα, για χορήγηση της σωστής ποσότητας του RAVICTI.

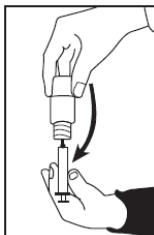
1. Ανοίξτε τη φιάλη του RAVICTI πιέζοντας προς τα κάτω στο πώμα και στρίβοντάς το προς τα αριστερά.



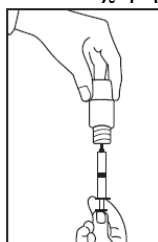
2. Τοποθετήστε το άκρο της στοματικής σύριγγας μέσα στο ενσωματωμένο ένθετο στη φιάλη.



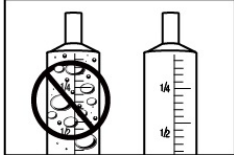
3. Γυρίστε το μπουκάλι ανάποδα με τη σύριγγα ακόμη εντός.



4. Γεμίστε τη σύριγγα τραβώντας το έμβολο πίσω έως ότου η σύριγγα να είναι γεμάτη με την ποσότητα RAVICTI που σας συνέστησε ο γιατρός σας.
 - Σημείωση: Εάν είναι εφικτό, χρησιμοποιήστε το μέγεθος ml της από του στόματος σύριγγας που πλησιάζει περισσότερο (αλλά δεν είναι μικρότερο από) τη συνιστώμενη δόση (για παράδειγμα, εάν η δόση είναι 0,8 ml, χρησιμοποιήστε σύριγγα στοματικής χορήγησης του 1 ml).



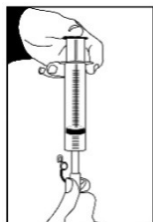
5. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα για να αφαιρέσετε τις φυσαλίδες αέρα και βεβαιωθείτε ότι την έχετε γεμίσει με τη σωστή ποσότητα υγρού.



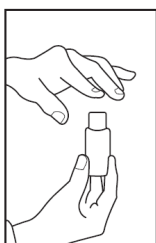
6. Καταπιείτε το υγρό από τη σύριγγα στοματικής χορήγησης ή συνδέστε την σε ένα σωλήνα γαστροστομίας ή ρινογαστρικό σωλήνα.



7. **Σημαντική σημείωση:** Μην προσθέτετε ή αναδεύετε το Ravicti σε μεγαλύτερους όγκους υγρού, όπως νερό ή χυμό καθώς το RAVICTI είναι βαρύτερο από τα περισσότερα υγρά. Η ανάμειξη του RAVICTI με μεγάλους όγκους υγρού ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα να μην πάρετε την πλήρη δόση.
8. Το RAVICTI μπορεί να προστεθεί σε μία μικρή ποσότητα μαλακών τροφών όπως κέτσαπ, ιατρικές φόρμουλες, πολτό μήλου ή πουρέ κολοκύθας.
9. Εάν ο όγκος της σύριγγας στοματικής χορήγησης είναι μικρότερος από τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε, θα χρειαστεί να επαναλάβετε αυτά τα βήματα για να πάρετε την πλήρη δόση σας. Χρησιμοποιείτε μία σύριγγα στοματικής χορήγησης για όλες τις δόσεις που λαμβάνονται κάθε ημέρα.
10. Αφού πάρετε την πλήρη δόση σας, πιείτε ένα ποτήρι νερό για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει απομείνει φάρμακο στο στόμα σας ή ξεπλύνετε το σωλήνα γαστροστομίας ή το ρινογαστρικό σωλήνα με 10 ml νερού, χρησιμοποιώντας μια νέα σύριγγα στοματικής χορήγησης. Η σύριγγα που χρησιμοποιείται για την έκπλυση του σωλήνα γαστροστομίας ή του ρινογαστρικού σωλήνα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της δόσης του RAVICTI για να αποφευχθεί η εισαγωγή νερού στο φαρμακευτικό προϊόν.



11. Κλείστε τη φιάλη βιδώνοντας το πώμα.



12. **Σημαντική σημείωση:** Μην ξεπλένετε τη σύριγγα στοματικής χορήγησης μεταξύ των ημερησίων δόσεων, καθώς η εισαγωγή νερού προκαλεί την αποικοδόμηση του RAVICTI. Εάν το Ravicti έρθει σε επαφή με νερό, το υγρό θα αποκτήσει μια θαμπή εμφάνιση. Φυλάξτε τη φιάλη και τη στοματική σύριγγα σε ένα καθαρό, ξηρό μέρος μεταξύ των δόσεων.
13. Απορρίψτε τη σύριγγα στοματικής χορήγησης μετά την τελευταία δόση της ημέρας. Μην επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγα στοματικής χορήγησης για τη μέτρηση της δόσης του RAVICTI σε άλλη ημέρα.

14. Οι υπόλοιπες μη χρησιμοποιημένες σύριγγες θα πρέπει να φυλάσσονται για χρήση με άλλη φιάλη. Κάθε φιάλη πρέπει να απορρίπτεται μετά από 14 ημέρες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση RAVICTI από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε ένα γιατρό.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία, μιλήστε με ένα γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα υπερδοσολογίας ή υψηλής αμμονίας:

- υπνηλία, κόπωση, ζάλη ή κατά διαστήματα σύγχυση
- κεφαλαλγία
- αλλαγές στη γεύση
- προβλήματα ακοής
- αίσθημα αποπροσανατολισμού
- αδυναμίαμνήμης
- επιδείνωση υφιστάμενων νευρολογικών προβλημάτων

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το RAVICTI

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, για ενήλικους, εάν η επόμενη δόση είναι σε λιγότερο από 2 ώρες, τότε παραλείψτε την και πάρετε την επόμενη δόση σας κανονικά.

Για παιδιά: εάν η επόμενη δόση είναι σε λιγότερο από 30 λεπτά, τότε παραλείψτε την και χορηγήστε την επόμενη δόση σας κανονικά.

- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το RAVICTI

Θα χρειαστεί να παίρνετε αυτό το φάρμακο και να ακολουθείτε μια ειδική διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνες για όλη τη ζωή σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το RAVICTI χωρίς να συζητήσετε με τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν με αυτό το φάρμακο:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- φούσκωμα ή πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, διάρροια, καούρα, μετεωρισμός, έμετος, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), πόνος στο στόμα, τάση για έμετο
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα κόπωσης
- ζάλη, κεφαλαλγία ή τρόμος
- μειωμένη ή αυξημένη όρεξη
- δεν θέλετε να φάτε κάποια τρόφιμα
- αιμορραγία μεταξύ των περιόδων
- ακμή, μη φυσιολογική οσμή του δέρματος
- οι εξετάσεις δείχνουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ανισορροπία αλάτων στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα) ή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- ξηροστομία, ερυγή, πόνος ή δυσφορία στο στομάχι, αλλαγές στις κενώσεις σας, όπως όταν γίνονται ελαιώδεις, ανάγκη επείγουσας αφοδεύσης, επώδυνες αφοδεύσεις, φλεγμονές του στόματος και των χειλιών
- αίσθημα πείνας, αυξημένη θερμοκρασία
- εξάψεις
- πόνος της χοληδόχου κύστης
- πόνος της ουροδόχου κύστης,
- πόνος της πλάτης, πρήξιμο αρθρώσεων, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα πάνω ή στα κάτω άκρα, άκανθα πτέρνας
- ιογενής λοίμωξη στο έντερο
- αίσθημα αιμωδίας («καρφίτσες και βελόνες»), αίσθημα ανησυχίας, υπνηλία, νυσταγμός, προβλήματα στην ομιλία, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα κατάθλιψης, αλλοίωση της γεύσης
- οι εμμηνορροϊκές περίοδοι σταματούν ή χάνουν το ρυθμό τους
- διαταραχή της φωνής, ρινορραγίες, βουλωμένη μύτη, ξηρός ή επώδυνος λαιμός
- απώλεια μαλλιών, εφίδρωση περισσότερο από το συνηθισμένο, κνησμώδες εξάνθημα
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς
- απώλεια βάρους ή αύξηση του σωματικού βάρους
- οι εξετάσεις δείχνουν υψηλότερα ή χαμηλότερα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- οι εξετάσεις δείχνουν υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ή λευκά αιμοσφαίρια στο αίμα σας
- οι εξετάσεις δείχνουν μη φυσιολογικό ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- οι εξετάσεις δείχνουν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης
- οι εξετάσεις δείχνουν χαμηλή αλβουμίνη στο αίμα σας

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 μηνών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε μια κλινική μελέτη που συμπεριέλαβε 16 ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 μηνών:

- διάρροια, δυσοιλιότητα, μετεωρισμός, παλινδρόμηση των περιεχομένων του στομάχου, κακή σίτιση
- εξάνθημα
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων
- αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων (ενδέχεται να προκαλέσει θρόμβο αίματος)
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- μειωμένα επίπεδα αμινοξέων

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 2 μηνών έως 2 ετών

- διάρροια, δυσοιλιότητα
- έκζεμα, ραβδώσεις των νυχιών, εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το RAVICTI

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το RAVICTI μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την επισήμανση της φιάλης μετά από τα γράμματα «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για την φύλαξή του. Μόλις ανοιχτεί η φιάλη, πρέπει να χρησιμοποιήσετε το φάρμακό σας εντός 14 ημερών από το άνοιγμα. Η φιάλη πρέπει να απορρίπτεται ακόμα κι αν δεν είναι κενή.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RAVICTI

- Η δραστική ουσία είναι η φαινυλοβουτυρική γλυκερόλη.
- Κάθε ml υγρού περιέχει 1,1 g φαινυλοβουτυρικής γλυκερόλης. Αυτό αντιστοιχεί σε πυκνότητα 1,1 g/ml.
- Δεν υπάρχουν άλλα συστατικά.

Εμφάνιση του RAVICTI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το υγρό γεμίζεται σε διαυγή γυάλινη φιάλη 25ml και καλύπτεται με ένα πλαστικό πώμα ασφαλείας για τα παιδιά.

Για να διασφαλίσετε τη σωστή δόση του RAVICTI, αγοράστε από το φαρμακείο στοματικές σύριγγες με σήμανση CE σε κατάλληλο μέγεθος για τη δόση και συμβατές με το ένθετο σύριγγας. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για το είδος των συριγγών που χρειάζεστε σύμφωνα με τον συνταγογραφούμενο όγκο δόσεων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

Παρασκευαστής

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Σουηδία

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.