

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RAVICTI 1,1 g/ml oraalineste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml nestettä sisältää 1,1 g glyserolifenyylibutyaattia. Tämä vastaa pitoisuutta 1,1 g/ml.

Tämä valmiste ei sisällä apuaineita.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalineste.

Kirkas, väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

RAVICTI on tarkoitettu liitännäishoidoksi potilaiden krooniseen ureakiertotaudin (urea cycle disorder, UCD) hallintaan, kun ruokavalion proteiininrajoitukset ja aminohappojen korvaus eivät riitä. Näihin ureakiertotauteihin kuuluvat seuraavien molekyylien puutostilat: karbamyylifosfaattisyntetaasi I (CPS), ornitiinitranskarbamyylaasi (OTC), arginiinimeripihkahapposyntetaasi (ASS), arginiinimeripihkahappolyaasi (ASL), arginaasi I (ARG), ornitiinitranslokaasin puutoksesta johtuva hyperornitinemia-hyperammonemia-homositrullinuria-oireyhtymä (HHH).

RAVICTIa on käytettävä yhdessä ruokavalion proteiininrajoitusten – ja joissain tapauksissa ravintolisien (esim. välttämättömät aminohapot, arginiini, sitrulliini, proteiinittomat ravintolisät) – kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

RAVICT-valmistetta saa määrätä lääkäri, joka on perehtynyt ureakiertohäiriöiden hoitoon.

Annostus

RAVICTIa on käytettävä yhdessä ruokavalion proteiininrajoitusten kanssa ja joissain tapauksissa ravintolisien (esim. välttämättömät aminohapot, arginiini, sitrulliini, proteiinittomat ravintolisät) kanssa kasvun ja kehityksen tukemiseen päivittäisestä ravinnosta saatavasta proteiinitarpeesta riippuen.

Vuorokausiannostus on määritettävä potilaskohtaisesti tämän proteiinin siedon ja päivittäisen ravinnosta saadun proteiinimäärän pohjalta.

RAVICTI-hoito saattaa olla elinikäinen, paitsi jos päätetään suorittaa ortotooppinen maksansiirto.

Aikuiset ja lapset

Annostuksen suositus eroaa niiden potilaiden välillä, jotka siirtyvät natriumfenyylilibutyraatilta tai natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoaatti-injektioilta RAVICTIn käyttöön tai jotka eivät ole aikaisemmin altistuneet fenyylivoihapolle.

Suosittelut RAVICTIn kokonaisvuorokausiannos perustuu kehon pinta-alaan ja vaihtelee välillä 4,5–11,2 ml/m²/vrk (5,3–12,4 g/m²/vrk). Annostuksessa tulee ottaa huomioon seuraavat seikat:

Kokonaisvuorokausiannos on jaettava samansuuruisiksi aterioilla tai syötettäessä (esim. kolmesta kuuteen kertaa päivässä) annettaviksi annoksiksi. Kukin annos on pyöristettävä ylöspäin lähimpään 0,1 ml:aan alle 2-vuotiailla potilailla ja lähimpään 0,5 ml:aan vähintään 2-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla.

Suosittelut aloitusannos potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet fenyylivoihappoa:

- 8,5 ml/m²/vrk (9,4 g/m²/vrk) potilailla, joiden kehon pinta-ala (body surface area, BSA) on < 1,3 m²
- 7 ml/m²/vrk (8 g/m²/vrk) potilailla, joiden BSA ≥ 1,3 m²

Natriumfenyylilibutyraatilta RAVICTIille siirtyvien potilaiden aloitusannos:

Natriumfenyylilibutyraatilta RAVICTIille siirtyvien potilaiden tulee saada RAVICTI-annos, jonka fenyylivoihappomäärä vastaa näiden aikaisemmin saamaa fenyylivoihappomäärää. Muunnos lasketaan seuraavasti:

- RAVICTIn kokonaisvuorokausiannos (ml) = natriumfenyylilibutyraattitablettien kokonaisvuorokausiannos (g) x 0,86
- RAVICTIn kokonaisvuorokausiannos (ml) = natriumfenyylilibutyraattijauheen kokonaisvuorokausiannos (g) x 0,81

Natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoaatti-injektioilta siirtyvien potilaiden RAVICTI-aloitusannos: Seurannassa olleen ammoniakkipitoisuuden ollessa vakaa, potilaiden, jotka siirtyvät natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoaatti-injektioilta RAVICTIille, tulee saada RAVICTIa annoksella, joka on sen annosvaihteluvälin yläpäästä (11,2 ml/m²/vrk). Plasman ammoniakkipitoisuutta on seurattava, mikä määrittää jatkoannostelun.

Suosittelut päivittäinen annosaikataulu on 8,5 ml/m²/vrk – 11,2 ml/m²/vrk enintään 24 tunnin aikana potilailla, joiden tila on vakaa ja joilla ei esiinny hyperammonemian oireita:

- 1. vaihe: 100 %:n annos natriumfenyyliasetaattia/natriumbentsoaattia ja 50 %:n annos RAVICTIa 4–8 tunnin ajan;
- 2. vaihe: 50 %:n annos natriumfenyyliasetaattia/natriumbentsoaattia ja 100 %:n annos RAVICTIa 4–8 tunnin ajan;
- 3. vaihe: natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoattihoidon päättäminen ja täyden RAVICTI-annoksen jatkaminen ruokailuajataulun mukaisesti 4–8 tunnin ajan.

Katso tätä ikäryhmää koskevat farmakodynaamiset ja farmakokineettiset tiedot kohdista 5.1 ja 5.2.

Aikuisten ja lasten annossäätely ja seuranta:

Vuorokausiannos on sopeutettava potilaan arvioidun ureasynteesikapasiteetin (jos lainkaan), proteiinin siedon ja päivittäisen ravinnosta saadun kasvun ja kehityksen tukemiseen tarvittavan proteiinin määrän mukaan. Typen määrä ravinnosta saadun proteiinin painosta on arviolta 16 %. Ottaen huomioon, että noin 47 % ravinnosta peräisin olevasta typestä erittyy kuona-aineena ja että noin 70 % annetusta 4-fenyylivoihappoannoksesta (4-phenylbutyric acid, PBA) muuntuu virtsan fenyyliasetyyliglutamiiniksi (urinary phenylacetylglutamine, U-PAGN), on ensimmäinen arvioitu glyserolifenyylilibutyraattiannos vuorokausiannos 0,6 ml glyserolifenyylilibutyraattia jokaista vuorokauden aikana ravinnosta saatua proteiinigrammaa kohti edellyttäen, että glyserolifenyylilibutyraatti kattaa kaiken typen ja erittyy fenyyliasetyyliglutamiinina (PAGN).

Annoksen säätely plasman ammoniakkipitoisuuden pohjalta

Glyserolifenylibutyraattiannos on säädettävä siten, että kuusi vuotta täyttäneiden potilaiden plasman ammoniakkin paastotasoa on alle puolet normaalin ylärajasta (upper limit of normal, ULN). Imeväisten ja pikkulasten (alle kuusivuotiaat) kohdalla on vaikea määrittää plasman ammoniakkin paastotasoa tiheiden syöttökertojen vuoksi; näiden potilaiden kohdalla aamun ensimmäinen ammoniakkitaso on pidettävä ULN-arvon alapuolella.

Annoksen säätely virtsan fenyyliaesityyliyglutaminiipitoisuuden pohjalta

U-PAGN-mittauksia voidaan käyttää avuksi glyserolifenylibutyraattiannoksen säätelyssä ja hoitomyöntyvyyden arvioimisessa. Yksi vuorokauden aikana erittynyt gramma U-PAGN:ia vastaa määrää kuona-aineena erittyvää typpeä, joka on peräisin 1,4 grammasta ravinnosta saatua proteiinia. Jos U-PAGN:in erittyminen ei ole riittävä kattamaan ravinnosta vuorokauden aikana saatua proteiini määrää ja jos paastoammoniakki on suurempi kuin suositeltu ULN, on glyserolifenylibutyraattiannosta suurennettava. Annosta muutettaessa on otettava huomioon sekä U-PAGN-vuorokausitason (U-PAGN-24h) mittauksella määritetty kattamatta jäänyt proteiini, että glyserolifenylibutyraattiannos, joka tarvitaan jokaista ravinnosta saatua proteiinigrammaa kohti.

Satunnaisesti seuraavien tasojen alle jäävät U-PAGN-pitoisuudet saattavat olla merkinä epäasianmukaisesta lääkkeen annosta ja/tai hoitomyöntyvyyden puutteesta:

- 9 000 mikrogrammaa ($\mu\text{g/ml}$) alle kaksivuotiailla potilailla
- 7 000 mikrogrammaa ($\mu\text{g/ml}$) \geq kaksivuotiailla potilailla, joiden BSA on $\leq 1,3$
- 5 000 mikrogrammaa ($\mu\text{g/ml}$) \geq kaksivuotiailla potilailla, joiden BSA on $> 1,3$

Jos satunnaiset U-PAGN-pitoisuudet putoavat näiden tasojen alapuolelle, tarkista hoitomyöntyvyys lääkevalmisteelle ja/tai lääkevalmisteen annon (esim. syöttöputki) tehokkuus ja harkitse glyseroli-fenylibutyraattiannoksen suurentamista hoitomyöntyvyyttä osoittavien potilaiden kohdalla optimaalisen ammoniakkihallinnan saavuttamiseksi (normaalin rajoissa alle kaksivuotiailla potilailla ja alle puolet normaalin ylärajasta (paastoarvo) vanhemmilla potilailla).

Plasman fenyyliaasettiin ja fenyyliaesityyliyglutamiiniin pohjautuvat annosmuutokset

Ilman korkeaa ammoniakkipitoisuutta tai ilmeistä sairautta ilmenevä oksentelu, pahoinvointi, päänsärky, uneliaisuus tai sekavuus saattaa olla merkinä fenyylitikkahapon (phenylacetic acid, PAA) aiheuttamasta myrkytyksestä (ks. kohta 4.4, PAA-toksisuus). Tämän johdosta plasman PAA- ja PAGN-pitoisuuksien mittaaminen saattaa olla avuksi annostasoa määrittäessä. Plasman PAA- ja PAGN-pitoisuuksien (kumpikin mitattuna $\mu\text{g/ml}$) suhteen on todettu tavallisesti olevan alle 1 potilailla, joilla PAA:ta ei kerry. Glyseroli-fenylibutyraattiannoksen suurentaminen potilailla, joiden PAA:n ja PAGN:in välinen suhde on yli 2,5, ei ehkä lisää PAGN:in muodostumista siinäkin tapauksessa, että plasman PAA-pitoisuus nousee, sillä konjugointireaktio on kyllästynyt. Näissä tapauksissa annoksen tiheämpi antotajuus saattaa johtaa alhaisempaan PAA-tasoon ja pienempään PAA-PAGN-suhteeseen plasmassa. Glyserolifenyli-butyraattiannosta muutettaessa on plasman ammoniakkitasoa seurattava tiiviisti.

N-asetyliyglutamaattisyntetaasin (NAGS) ja SITRIININ (tyypin 2 sitrullinemia) puutos

RAVICTIn turvallisuutta ja tehoa N-asetyliyglutamaattisyntetaasin (NAGS) ja SITRIININ (tyypin 2 sitrullinemia) puutosta sairastavien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Pediatriset potilaat

Aikuisten ja pediatristen potilaiden annostus on samanlainen.

Erityisryhmät

Iäkkäät (65 vuotta täyttäneet)

Kliinisissä RAVICTI-tutkimuksissa ei ollut riittävästi ≥ 65 -vuotiaita tutkittavia lääkevästien vertailun suorittamiseen nuoremman ikäluokan kanssa. Yleisesti ottaen annosten määrääminen iäkkäille potilaille on tehtävä varovaisuutta noudattaen alkaen pienistä annoksista, ottaen huomioon, että tässä ikäryhmässä esiintyy useammin maksan, munuaisten ja sydämen heikentynyttä toimintaa, muita sairauksia ja muita lääkkeitä.

Maksan vajaatoiminta

Koska PAA muuntuminen PAGN:ksi tapahtuu maksassa, voidaan muuntumiskapasiteetin olettaa olevan heikentynyt ja plasman PAA-tason sekä PAA-PAGN-suhteen olevan suuremmat vakavasta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Tämän johdosta lievistä tai keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien aikuis- ja lapsipotilaiden hoito tulee aloittaa pienimmillä suositetulla annoksilla (4,5 ml/m²/vrk) ja pitää pienimmällä ammoniakkitason hallintaan tarvittavalla annoksella. Plasman PAA-PAGN-suhde, joka ylittää 2,5, on merkinä kyllästyneestä PAA:n PAGN:ksi muuntumiskapasiteetista, mikä on puolestaan merkinä tarpeesta pienentää annosta ja/tai lisätä annostustaajuutta. Plasman PAA-PAGN-suhdetta voidaan käyttää avuksi annostelun valvonnassa. (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Glyserolifenylibutyraattia koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla UCD-potilailla, ja näin ollen RAVICTIn turvallisuudesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tietoja saatavilla. RAVICTIn käytössä vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on noudatettava varovaisuutta. On suositeltavaa, että tämän kaltaiset potilaat aloitetaan ja pidetään pienimmillä veren ammoniakkin hallintaan tarvittavilla annoksilla.

Antotapa

Suun kautta tai maha-suolikanavaan.

RAVICTI on otettava aterioilla oraaliuiskulla suoraan suuhun annettuna. Lääkevalmistetta ei saa lisätä tai sekoittaa suureen määrään muuta nestettä, sillä glyserolifenylibutyraatti on vettä painavampaa, mistä syystä annos ei ehkä tule kokonaisuudessaan annetuksi.

Yhteensopivuustutkimuksia on suoritettu (ks. kohta 4.5). RAVICTI voidaan lisätä pieneen määrään omenasosetta, ketsuppia tai kurpitsasosetta, minkä jälkeen se on otettava 2 tunnin kuluessa pidettynä huoneenlämmössä (25 °C). Lääkevalmiste voidaan lisätä kliinisiin ravintovalmisteisiin (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree ja Citrulline) ja otettava 2 tunnin kuluessa, jos sitä pidetään 25 °C:ssa, tai 24 tunnin kuluessa jääkaapissa säilytettynä.

RAVICTI-pakkaus sisältää lääkevalmisteen ja uudelleen suljettavan pullonkorkin sovittimen. Apteekista on saatavissa CE-merkittyjä, uudelleen suljettavaan pullonkorkin sovittimeen sopivia oraaliuiskuja.

Avaa RAVICTI-pullo painamalla korkkia alas ja kiertämällä sitä vasemmalle. Kierrä uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin pulloon. Aseta oraaliuiskun kärki uudelleen suljettavaan pullonkorkin sovittimeen. Käännä pullo ylösalaisin oraaliuiskun ollessa kiinni pullossa. Poista ilmakuplat oraaliuiskusta napauttamalla sitä ja varmista, että olet täyttänyt ruiskun oikealla nestemäärällä. Niele neste suoraan oraaliuiskusta tai kiinnitä oraaliuisku mahalaukkuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkuun. Kaikki yhden päivän annokset on annettava yhdellä ja samalla oraaliuiskulla. On tärkeää varmistaa, että oraaliuisku on puhdas ja kuiva käyttökertojen välillä. Älä huuhtelee uudelleen suljettavia pullonkorkkeja tai oraaliuiskua päivittäisten annosten välillä, sillä jäljelle jäänyt vesi aiheuttaa glyserolifenylibutyraatin hajoamista. Sulje uudelleen suljettavassa pullonkorkin sovittimessa kiinni oleva korkki kunnolla käytön jälkeen. Oraaliuisku on heitettävä pois päivän viimeisen annoksen jälkeen. Uudelleenkäytettävä pullonkorkki on hävitettävä, kun pullo on tyhjä tai 14 päivän kuluttua pullon avaamisesta, vaikka pullo ei olisi tyhjä. Kun avataan uusi pullo, on otettava käyttöön uudet uudelleen suljettavat pullonkorkit.

RAVICTI voidaan myös antaa CE-merkityllä, silikonisella, lääkinnällisen tason nenä-maha- tai mahalaukkuavannesyöttöletkulla potilaille, jotka eivät pysty ottamaan lääkettä suun kautta.

Lisätietoja antotapoja ja yhteensopivuuksia / käytönaikaista stabiiliutta koskevista tutkimuksista, ks. kohta 6.6.

Valmistelu lääkkeen antoon nenä-maha- tai mahalaukkuavannesyöttöletkulla:

Nenä-maha-, nasojunaalisella tai mahalaukkuavannesyöttöletkulla saadun annoksen prosentuaalista määrää arvioivissa *in vitro* -tutkimuksissa todettiin, että yli 99 % ≥ 1 ml:n suuruisista ja 70 % 0,5 ml:n suuruisista annoksista tuli toimitetuiksi. Jos potilas pystyy nielemään nesteitä, tulee RAVICTI ottaa suun kautta, vaikka potilaalla olisikin nenä-maha- tai mahalaukkuavannesyöttöletku. Jos potilas ei pysty nielemään, tulee RAVICTI antaa nenä-maha- tai mahalaukkuavannesyöttöletkulla seuraavasti:

- Vedä määrätty RAVICTI-määrä pullosta oraaliruiskulla.
- Työnnä oraaliruiskun kärki nenä-maha- tai mahalaukkuavannesyöttöletkun päähän.
- Työnnä männällä RAVICTIa oraalisruiskusta letkuun.
- Huuhtelee kerran 10 ml:lla vettä tai kliinistä ravintovalmistetta ja odota, kunnes huuhteluneste on valunut letkusta kokonaan.

Nenä-maha-, nasojunaalisen tai mahalaukkuavannesyöttöletkun kautta ei suositella annettavaksi 0,5 ml:n suuruisia tai tätä pienempiä annoksia annoskadon vuoksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.
- Äkillisen hyperammonemian hoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Äkillinen hyperammonemia, mukaan lukien hyperammoneeminen enkefalopatia voi ilmetä glyserolifenylibutyraattihoidosta huolimatta osalla potilaista.

Haiman vajaatoiminnasta tai suoliston imeytymishäiriöistä johtuva heikentynyt fenylibutyraatin imeytyminen

Haiman eksokriiniset entsyymit hydrolysoivat glyserolifenylibutyraatin ohutsuolessa erottaen aktiivisen fenylibutyraatti-osan glyserolista. Tämän reaktion seurauksena fenylibutyraatti pääsee imeytymään verenkiertoon. Haimaentsyymien vajuus tai puutos tai rasvan imeytymishäiriöihin johtavat suoliston sairaudet saattavat heikentää tai estää glyserolifenylibutyraatin hajoamisen ja/tai fenylibutyraatin imeytymisen, mikä johtaa heikentyneeseen plasman ammoniakkin hallintaan. Haiman vajaatoimintaa tai suoliston imeytymishäiriöitä sairastavien potilaiden ammoniakkitasoja on seurattava tiiviisti.

Neurotoksisuus

Palautuvista neurotoksisuuteen viittaavista kliinisistä oireista (esim. pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus) on raportoitu fenyliasetaatipitoisuuksien noustessa tasolle 499–1 285 $\mu\text{g/ml}$ PAA:lla (suonensisäisesti) hoidetuilla syöpäpotilailla. Korkeita PAA-tasoja on epäiltävä potilailla (erityisesti alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla), joilla ilmenee selittämätöntä uneliaisuutta, sekavuutta, pahoinvointia ja letargiaa ja joiden ammoniakkitasot ovat alhaiset tai normaalit huolimatta siitä, että näitä oireita ei ole havaittu UCD-potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Jos oireina havaitaan uneliaisuutta, sekavuutta, pahoinvointia ja letargiaa ammoniakkitasojen ollessa alhaiset tai normaalit eikä muita samanaikaisia sairauksia ole, mittaa plasman PAA ja PAA-PAGN-suhde ja harkitse glyserolifenylibutyraattiannoksen pienentämistä tai annostelutiheyden suurentamista, jos PAA-taso ylittää 500 $\mu\text{g/l}$ ja plasman PAA/PAGN/suhde ylittää 2,5.

Seuranta ja laboratoriokokeet

Vuorokausiannos on sopeutettava potilaan arvioidun ureasynteesikapasiteetin (jos lainkaan), aminohappoprofiilin, proteiinin siedon ja päivittäisen ravinnosta saadun kasvun ja kehityksen tukemiseen tarvittavan proteiinimäärän mukaan. Aminohapporavintovalmisteiden käyttö saattaa olla tarpeen välttämättömien ja haarautuneiden aminohappojen normaalitason ylläpitämiseen. Annostuksen lisämuutoksia voidaan tehdä plasman ammoniakkin, glutamiinin, U-PAGN:in ja/tai plasman PAA:n ja PAGN:n sekä plasman PAA-PAGN-suhteen seurannan pohjalta (ks. kohta 4.2).

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus ammoniakkiin

Kortikosteroidit

Kortikosteroidien käyttö voi pilkkoaelimistön proteiinia ja suurentaa plasman ammoniakkitasoa. Ammoniakkitasoa on tarkkailtava tiiviisti, kun kortikosteroideja käytetään samanaikaisesti glyserolifenylibutyraatin kanssa.

Valproiinihappo ja haloperidoli

Haloperidoli ja valproiinihappo saattavat indusoida hyperammonemian. Ammoniakkitasoa on tarkkailtava tiiviisti, kun valproiinihapon tai haloperidolin käyttö on tarpeen UCD-potilailla.

Probenesidi

Probenesidi saattaa inhiboida glyserolifenylibutyraatin metaboliittien, mm. PAGN:n, erittymisen munuaisten kautta.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / miesten ja naisten ehkäisymenetelmät

Naisten, jotka saattavat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Raskaus

RAVICTIa ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa glyserolifenylibutyraatilla, ks. kohta 4.6.

Glyseroli

Glyserolifenylibutyraatin suositeltu enimmäisannos sisältää vähemmän kuin 0,5 g glyserolia annosta kohti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, kun glyserolifenylibutyraattia käytetään samanaikaisesti lipaasia estävien lääkevalmisteiden kanssa, koska ruoansulatuselimistön lipaasi hydrolysoi glyserolifenylibutyraatin fenyylivoihapoksi ja glyseroliksi. Tähän saattaa liittyä suurentunut yhteisvaikutusriski lipaasi-inhibiittorien ja haimaentsyymien korvaushoidossa olevan lipaasin kanssa.

Mahdollista CYP2D6-isoentsyymien vaikutusta ei voi sulkea pois, minkä vuoksi varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat CYP2D6-substraatteina toimivia lääkevalmisteita.

Glyserolifenylibutyraatin ja/tai sen metaboliittien PAA:n ja PBA:n on osoitettu olevan heikkoja CYP3A4-entsyymien indusoijia *in vivo*. *In vivo* -altistuminen glyserolifenylibutyraatille johtaa pienentyneeseen (32 %) systeemiseen altistumiseen midatsolaamille ja suurentuneeseen altistumiseen midatsolaamin 1-hydroksi-metaboliitille. Tämä viittaa siihen, että vakaan tilan annostelu glyserolifenylibutyraattia johtaa CYP3A4:n induktioon. Yhteisvaikutus glyserolifenylibutyraatin (CYP3A4:n indusoijana) ja etupäässä CYP3A4-reitillä metaboloituvien aineiden välillä on mahdollista. Siten samanaikainen ottaminen glyserolifenylibutyraatin kanssa voi heikentää niiden lääkevalmisteiden tehoa, jotka ovat tämän entsyymien substraatteja, mukaan lukien jotkin suun kautta otettavat ehkäisypillerit, jolloin näiden lääkkeiden täyttä vaikutusta ei voi taata.

Muillakin lääkevalmisteilla, kuten kortikosteroideilla, valproiinihapolla ja probenesidillä saattaa olla vaikutusta ammoniakkitasoihin, ks. kohta 4.4.

Glyserolifenylibutyraatin vaikutuksia sytokromi P450 (CYP) 2C9 -isoentsyymiin ja mahdollisia yhteisvaikutuksia selekoksibin kanssa on tutkittu ihmisillä. Näyttöä yhteisvaikutuksista ei havaittu.

Glyserolifenylibutyraatin vaikutusta muihin CYP-isoentsyymeihin ei ole tutkittu ihmisillä ja näin ollen sen mahdollisuutta ei voi sulkea pois.

Yhteensopivuustutkimukset ovat osoittaneet käyttökuntoon saatetun glyserolifenylibutyraatin kemiallisen ja fysikaalisen stabiilisuuden seuraavien ruoka-aineiden ja ravintolisien kanssa:

omenasose, ketsuppi, kurpitsasose ja viisi UCD-potilaiden tavallisesti nauttimaan kliinistä ravintovalmistetta (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree ja Citrulline) (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / miesten ja naisten ehkäisymenetelmät

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä RAVICTIn käytön ajan.

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). On vain vähän tietoja glyserolifenylibutyraatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Glyserolifenylibutyraatin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö glyserolifenylibutyraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko glyserolifenylibutyraatti-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Glyserolifenylibutyraatilla ei ole vaikutusta koiras- tai naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3). Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

RAVICTilla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, koska glyserolifenylibutyraatti saattaa aiheuttaa huimausta tai päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Potilaiden ei tule ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita kyseisten haittavaikutusten ilmetessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Haittavaikutusten arviointi perustui 114 CPS-, OTC-, ASS-, ASL-, ARG- tai HHH-puutostilaa sairastavan UCD-potilaan (65 aikuista ja 49 lasta iältään 2 kk17 vuotta) altistamiselle neljässä lyhyen aikavälin ja kolmessa pitkän aikavälin kliinisessä tutkimuksessa, joissa 90 potilasta suoritti loppuun 12 kuukauden mittaisen jakson (keskimääräinen altistus = 51 viikkoa).

Hoidon alkuvaiheessa saattaa esiintyä vatsakipua, pahoinvointia, ripulia ja/tai päänsärkyä; nämä reaktiot katoavat yleensä muutamassa päivässä hoidon jatkuessakin. Glyserolifenylibutyraatti-hoidon aikana useimmin raportoituja haittavaikutuksia (> 5 %) olivat ripuli, ilmavaivat ja päänsärky (kukin 8,8 %); vähentynyt ruokahalu (7,0 %), oksentelu (6,1 %); ja uupumus, pahoinvointi ja epänormaali haju iholla (kukin 5,3 %).

Lisäksi haittavaikutuksia on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 16 alle 2 kuukauden ikäistä UCD-potilasta. Altistuksen mediaanikesto oli 10 kuukautta (vaihteluväli 2-20 kuukautta).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa yleisyysryhmässä haittavaikutukset on esitetty laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Yhdellä potilaalla raportoitu haittavaikutus täytti melko harvinaisen haittavaikutuksen ehdon. UCD-tapausten harvinaisuuden ja lääkevalmisteen turvallisuustietokannan pienen populaation (N = 114) vuoksi harvinaisten ja hyvin harvinaisten haittavaikutusten esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Ruoansulatuskanavan virusinfektio
Umpieritys	Melko harvinainen	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Lisääntynyt ruokahalu, vähentynyt ruokahalu
	Melko harvinainen	Hypoalbuminemia, hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ruokaan kohdistuva vastenmielisyys
Hermosto	Yleinen	Huimaus, päänsärky, vapina
	Melko harvinainen	Makuhäiriöt, letargia, parestesia, psykomotorinen levottomuus, uneliaisuus, puhehäiriö
	Melko harvinainen	Sekavuus, masentunut olotila
Sydän	Melko harvinainen	Kammiooperäinen rytmihäiriö
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Käheys, nenäverenvuoto, tukkoinen nenä, suun ja nielun kipu, kurkun ärtyminen
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ilmavaivat, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, ummetus, epämukava tunne suussa, yökkäily
	Melko harvinainen	Epämukava tunne vatsassa, normaalista poikkeava uloste, suun kuivuminen, röyhtäily, äkillinen ulostamisen tarve, ylä- tai alavatsan kipu, kipu ulostaessa, rasvaripuli, stomatiitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kipu sappirakossa
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Normaalista poikkeava haju iholla, akne
	Melko harvinainen	Hiustenlähtö, liihakiloilu, kutiseva ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Selkäkipu, nivelten turvotus, lihasperäinen kouristus, kipu raajoissa, plantaarifaskiitti
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Kipu virtsarakossa
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Vuodot kuukautisten välillä
	Melko harvinainen	Amenorrea, epäsäännölliset kuukautiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Yleinen	Uupumus, perifeerinen turvotus
	Melko harvinainen	Näläntunne, kuume
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt anionivaje, vähentynyt lymfosyyttimäärä, vähentynyt D-vitamiini
	Melko harvinainen	Kohonnut veren kaliumtaso, kohonnut veren triglyseriditaso, poikkeava sydänsähkökäyrä, kohonnut LDL-taso, pidentynyt protrombiiniaika, lisääntynyt valkosolumäärä, painonnousu, laihtuminen

Pediatriset potilaat

Aikuisia useammin pediatrisilla potilailla pitkäaikaisen glyserolifenyylibutyraattihoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset olivat ylävatsan kipu (kolme 49 lapsipotilaasta [6,1 %] vs. yksi 51 aikuisesta [2,0 %]) ja suurentunut anionivaje (kaksi 49 lapsipotilaasta [4,1 %] vs. ei yksikään 51 aikuisesta [0 %]).

Pitkäaikaisessa (24 kuukautta), kontrolloimattomassa, avoimessa lisätutkimuksessa arvioitiin RAVICTIn turvallisuutta 16:lla alle 2 kuukauden ikäisellä UCD-potilaalla ja 10 pediatriisella UCD-potilaalla, jotka olivat vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisiä. Altistumisen mediaaniaika oli 10 kuukautta (vaihteluväli 2–20 kuukautta) ja vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisten potilaiden ryhmässä 9 kuukautta (vaihteluväli 0,2-20,3 kuukautta). Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset on esitetty alla.

Haittavaikutukset alle 2 kuukauden ikäisillä potilailla

Elinjärjestelmäluokka Suositeltu termi	Yhteensä (N=16)
Veri ja imukudos	2 (12,5 %)
Anemia, trombosytoosi	1 (6,3 %) kutakin
Ruoansulatuselimistö	3 (18,8 %)
Ripuli,	2 (12,5 %)
Ummetus, ilmavaivat, ruokatorven refluksitulehdus	1 (6,3 %) kutakin
Tutkimukset	4 (25 %)
Aminohappotasojen lasku	1 (6,3 %)
Gamma-glutamyyli transferaasin nousu	1 (6,3 %)
Maksaentsyymien nousu	1 (6,3 %)
Transaminaasien nousu	1 (6,3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	1 (6,3 %)
Hypofagia	1 (6,3 %)
Iho ja ihonalainen kudos	3(18,8 %)
Ihottuma	3(18,8 %)

Haittavaikutukset vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisillä potilailla

Elinjärjestelmäluokka Suositeltu termi	Yhteensä (N=10)
Ruoansulatuselimistö	2 (20 %)
Ummetus	1 (10 %)
Ripuli	1 (10 %)
Iho ja ihonalainen kudos	2 (20 %)
Ekseema	1 (10 %)
Kynsien uurteet	1 (10 %)
Ihottuma	1 (10 %)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

PAA, joka on glyserolifenyylibutyraatin vaikuttava metaboliitti, aiheuttaa neurotoksisuusoireita ja -merkkejä (ks. kohta 4.4) ja se saattaa kertyä yliannostuksen saaneissa potilaissa. Yliannostuksen sattuessa lääkehoito on keskeytettävä ja potilasta valvottava haittavaikutukseen viittaavien oireiden ja merkkien varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX09

Vaikutusmekanismi

Glyserolifenylibutyraatti on tyypeä sitova lääkevalmiste. Se on triglyseridi, jossa on 3 PBA-molekyyliä sitoutuneena glyserolirunkoon.

Ureakiertotaudit ovat perinnöllisiä, urean synteesiin ammoniakista (NH_3 , NH_4^+) tarvittavien entsyymien tai transportterien puutostauteja. Näiden entsyymien tai transportterien puutoksesta seuraa ammoniakkin kertyminen toksiselle tasolle puutostautia sairastavien veressä ja aivoissa. Haiman lipaasit hydrolysoivat glyserolifenylibutyraatin, jolloin syntyy PBA:ta, joka muuntuu beetaoksidaation kautta glyserolifenylibutyraatin vaikuttavaksi molekyyliksi, PAA:ksi. PAA konjugoituu glutamiinin (jossa on kaksi tyypimolekyyliä) kanssa maksassa ja munuaisissa tapahtuvan asetyloinnin kautta muodostaen PAGN:ia, joka erittyy sitten munuaisten kautta. Moolipohjalta PAGB sisältää, kuten urea, 2 moolia tyypeä ja tarjoaa vaihtoehtoisen erittymisreitit kuona-aineksi muodostuneelle tyypelle.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakologiset vaikutukset

Ammoniakin $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ /arvoksi (pitoisuuskäyrä eli area under concentration time curve, AUC) todettiin 774,11 $[(\mu\text{mol/l})\cdot\text{h}]$ glyserolifenylibutyraattihoidon aikana ja 991,19 natriumfenyylibutyraattihoidon aikana niiden tutkimusten yhteisanalyseissä, joissa potilaat siirrettiin natriumfenyylibutyraattihoidolta glyserolifenylibutyraattihoidolle ($n = 80$, geometristen keskiarvojen suhde 0,84; 95 % luottamusväli 0,740, 0,949).

Sydämen elektrofysiologia

Usean glyserolifenylibutyraattiannoksen (13,2 ja 19,8 g/vrk; noin 69 % ja 104 % suositellusta enimmäisvuorokausiannoksesta) vaikutus QTc-aikaan arvioitiin satunnaistetussa, lumelääke- ja aktiivilääkekontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg) neljän hoitohaaran vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 57 terveellä tutkittavalla. Yksitahoisen 95 % luottamusvälin yläraja oli alle 10 ms mitattuna suurimmalle, lumelääkkeen ja lähtötason suhteen korjatulle QTc:lle, jossa korjausmenetelmä oli yksilöllinen (QTcI) glyserolifenylibutyraatin suhteen. Tämä osoitti, että glyserolifenylibutyraatilla ei ole QT/QTc-aikaa pidentävää vaikutusta. Analyysin herkkyyden varmistettiin osoittamalla positiivisen kontrollin (moksifloksasiinin) aikaansaama merkitsevä QTc-ajan pidentyminen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisille UCD-potilaille suoritettavat kliiniset tutkimukset

Aktiivilääkekontrolloitu, 4-viikkoinen, samanveroisuusasetelmaan perustuva, sokkoutettu vaihtovuoroinen tutkimus (tutkimus 1)

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivilääkekontrolloidussa, vertailukelpoisuusasetelmaan (non-inferiority) perustuvassa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (tutkimus 1) verrattiin keskenään vastaavia glyserolifenylibutyraatti- ja natriumfenyylibutyraattiannoksia mittaamalla 24 tunnin ammoniakkipitoisuuden laskimoverestä UCD-potilailla, joiden ureakiertotautia oli hallittu natriumfenyylibutyraatilla ennen tutkimukseen kirjaamista. Potilailta edellytettiin entsyymaattisen, biokemiallisen tai geneettisen testin vahvistamaa ureakiertotautia, joka johtui CPS-, OTC- tai ASS-entsyymien vajauksesta. Potilailta ei saanut olla kliinistä näyttöä hyperammonemiasta kirjaamishetkellä eikä heille sallittu ammoniakkipitoisuuksia korottavaa (esim. valproaatti), proteiinikatabolismia tehostavaa (esim. kortikosteroidit) tai munuaispuhdistumaan merkittävästi vaikuttavaa (esim. probenesidi) lääkitystä.

Glyserolifenylibutyraatti oli vertailukelpoinen (noninferior) natriumfenyylibutyraatin kanssa ammoniakkin mitatun $\text{AUC}_{24\text{h}}$ -arvon suhteen. Tässä analyysissä arvioitiin 44 potilasta. Laskimoveren ammoniakkipitoisuuksien $\text{AUC}_{24\text{h}}$ -arvot vakaalla annostuksella olivat $866\ \mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$

glyserolifenylibutyraatille ja 977 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$ natriumfenyylibutyraatille (n = 44, geometristen keskiarvojen suhde 0,91; 95 % luottamusväli 0,799, 1,034).

Veren glutamiinipitoisuudet olivat yhdenmukaisesti plasman ammoniakkiarvojen kanssa alemmat glyserolifenylibutyraattihoidon aikana verrattuna natriumfenyylibutyraattiin (NaPBA) kussakin vaihtovuoroisen tutkimuksen hoitohaarassa ($44,3 \pm 154,43 \mu\text{mol/l}$ lasku glyserolifenylibutyraatin annostelun jälkeen verrattuna NaPBA:han; p = 0,064, parittainen t-testi; p = 0,048, Wilcoxonin merkittyjen järjestyslukujen testi).

Aikuisille suoritettu avoin ei-kontrolloitu jatkotutkimus

Pitkän aikavälin (12 kk) ei-kontrolloidun avoimen tutkimuksen (tutkimus 2) tarkoituksena oli arvioida ammoniakkin hallinta kuukausittain ja hyperammoneemiset kriisit 12 kuukauden mittaisen jakson aikana. Tutkimukseen kirjattiin yhteensä 51 aikuista, joilla oli joko CPS, OTC-, ASS-, ASL-, ARG- tai HHH-puutostila. Kuutta potilasta lukuun ottamatta kaikki siirrettiin natriumfenyylibutyraatilta vastaaville glyserolifenylibutyraattiannoksille. Laskimoveren ammoniakkipitoisuus mitattiin kerran kuussa. Tutkimuksen 2 aikuisten laskimoveren keskimääräiset paastoarvot olivat normaalirajoissa pitkään jatkuneen glyserolifenylibutyraattihoidon aikana (arvorajat: 6–30 $\mu\text{mol/l}$). Tutkimukseen 2 osallistuneista 51 potilaasta 7 (14 %) ilmoitti yhteensä 10:stä glyserolifenylibutyraattihoidon aikana sattuneesta hyperammoneemisesta kriisistä verrattuna 9 potilaaseen (18 %), jotka raportoivat yhteensä 15 kriisiä tutkimusta edeltäneeltä 12 kuukaudelta, jolloin heitä hoidettiin natriumfenyylibutyraatilla.

Pediatriset potilaat

Kliiniset tutkimukset pediatrisille UCD-potilaille

Glyserolifenylibutyraatin teho arvioitiin pediatrisilla OTC-, ASS-, ASL- ja ARG-puutosta sairastavilla potilailla (2 kk - 17 vuotta) kahdessa määrätyn järjestyksen omaavassa avoimessa tutkimuksessa, joissa siirryttiin natriumfenyylibutyraattiannoksista vastaaviin glyserolifenylibutyraattiannoksiin (tutkimukset 3 ja 4). Tutkimus 3 kesti neljätoista (14) päivää ja tutkimus 4 kymmenen (10) päivää.

Kummassakin pediatrisessa tutkimuksessa glyserolifenylibutyraatti oli ammoniakkin hallinnassa vertailukelpoinen (non-inferior) natriumfenyylibutyraatin kanssa. Ammoniakkin $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ arvoksi todettiin 626,79 ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$) glyserolifenylibutyraattihoitoon siirtymisen jälkeen ja 871,72 ($\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$) natriumfenyylibutyraattihoidon aikana lapsilla suoritettujen lyhytaikaistutkimusten (tutkimukset 3 ja 4) yhteisanalyyseissä (n = 26, geometristen keskiarvojen suhde 0,79; 95 % luottamusvälit 0,647, 0,955).

Myös keskimääräinen veren glutamiinipitoisuus oli alhaisempi glyserolifenylibutyraattihoitoon siirtymisen jälkeen ($-45,2 \pm 142,94 \mu\text{mol/l}$) verrattuna natriumfenyylibutyraattihoitoon (p = 0,135, parittainen t-testi; p = 0,114, Wilcoxonin merkittyjen järjestyslukujen testi), mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Pediatrisille potilaille suoritettavat avoimet, ei-kontrolloidut jatkotutkimukset

Pitkän aikavälin (12 kk) ei-kontrolloitujen avointen tutkimusten (tutkimus 2, johon kirjattiin myös aikuisia, sekä tutkimusten 3 ja 4 jatko-osat) tarkoituksena oli arvioida kuukausittain ammoniakkin hallintaa ja hyperammoneemisia kriisejä 12 kuukauden pituisen jakson aikana. Yhteensä 49 OTC-, ASS-, ASL- ja ARG-puutosta sairastavaa lasta (2 kk-17 vuotta) kirjattiin tutkimuksiin, ja yhtä lukuun ottamatta kaikki potilaat siirrettiin natriumfenyylibutyraatilta glyserolifenylibutyraatille. Laskimoveren keskimääräiset paastoarvot olivat normaalirajoissa pitkään jatkuneen glyserolifenylibutyraattihoidon aikana (arvorajat: 17–25 $\mu\text{mol/l}$). Näihin jatkotutkimuksiin osallistuneista 49 potilaasta 12 (25 %) ilmoitti yhteensä 17:stä glyserolifenylibutyraattihoidon aikana sattuneesta hyperammoneemisesta kriisistä verrattuna 21 potilaaseen (43 %), jotka raportoivat yhteensä 38 kriisistä tutkimusta edeltäneiden 12 kuukauden aikana, jolloin heitä hoidettiin natriumfenyylibutyraatilla.

Avoimessa pitkän aikavälin tutkimuksessa (tutkimus 5) arvioitiin ammoniakkin hallintaa pediatrisilla UCD-potilailla. Tutkimukseen osallistui yhteensä 45 1–17-vuotiasta pediatria UCD-potilasta, jotka olivat suorittaneet loppuun tutkimuksen 2 ja turvallisuutta koskevat jatkotutkimukset 3 ja 4.

Tutkimukseen osallistumisen kesto vaihteli välillä 0,2–5,9 vuotta. Laskimoveren ammoniakkipitoisuuksia seurattiin vähintään 6 kuukauden välein. Pediatrien potilaiden keskimääräiset laskimoveren ammoniakkipitoisuudet tutkimuksessa 5 olivat normaalirajojen sisällä pitkän aikavälin (24 kuukautta) glyserolifenylibutyraattihoidon aikana (vaihteluväli: 15–25 $\mu\text{mol/l}$). 45:stä avoimeen glyserolifenylibutyraattihoitoon osallistuneesta pediatrisesta potilaasta 11:llä (24 %) ilmoitettiin yhteensä 22 hyperammoneemistä kriisiä.

Pitkäaikaisessa (24 kuukautta), kontrolloimattomassa, avoimessa lisätutkimuksessa arvioitiin RAVICTIn turvallisuutta 16:lla alle 2 kuukauden ikäisellä UCD-potilaalla ja 10 pediatrisella UCD-potilaalla, jotka olivat vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisiä.

Alle 2 kuukauden ikäisiä lapsia koskeva tutkimus

Yhteensä 16 alle 2 kuukauden ikäistä pediatria UCD-potilasta osallistui pitkäaikaiseen (24 kuukautta), kontrolloimattomaan, avoimeen lisätutkimukseen. 10 potilasta siirtyi natriumfenyylibutyraatilta RAVICTIille. Kolme potilasta ei ollut saanut aikaisempaa hoitoa ja kolmen potilaan natriumbentsoaatti- ja natriumfenyyliasetaattihoito lopetettiin asteittain samalla, kun RAVICTI-hoito aloitettiin. Kaikki potilaat siirtyivät RAVICTIille onnistuneesti 3 vuorokauden kuluessa, kun onnistuneen siirtymisen määritelmät olivat hyperammoneemian puuttuvat merkit ja oireet sekä laskimoveren ammoniakkipitoisuus alle 100 $\mu\text{mol/l}$. Alle 2 kuukauden ikäisten pediatrien potilaiden laskimoveren ammoniakkipitoisuuksien korjatut keskiarvot olivat normaaleissa rajoissa pitkäaikaisen glyserolifenylibutyraattihoidon aikana (vaihteluväli: 35–94 $\mu\text{mol/l}$).

Hyperammoneemiaa raportoitiin 5:llä (50 %) alle 1 kuukauden ikäisellä tutkittavalla (kaikki vakavia, mutta eivät fataaleja) ja 1 tutkittavalla (16,7 %), jonka ikä oli 1-2 kuukautta (ei-vakava), mikä vastaa vaikeampia neonatalikaudella diagnosoitavia sairauden muotoja. Neljällä viidestä alle 1 kuukauden ikäisestä tutkittavasta mahdollisia riskitekijöitä olivat infektioita laukaisevat tekijät, hyperammoneeminen kriisi lähtötilanteessa ja puuttuva annos. Laukaiseviin tekijöihin liittyviä riskejä tai puuttuvia annoksia ei raportoitu muilla kahdella tutkittavalla (yhden tutkittavan ikä alle 1 kuukautta, toisen tutkittavan ikä 1-2 kuukautta). Annosta säädettiin kolmella tutkittavalla, jotka olivat alle 1 kuukauden ikäisiä.

Vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisiä lapsia koskeva tutkimus

Yhteensä 10 pediatria UCD-potilasta, jotka olivat vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisiä, osallistui pitkäaikaiseen (24 kuukautta), kontrolloimattomaan, avoimeen lisätutkimukseen. 6 potilasta siirtyi natriumfenyylibutyraatilta RAVICTIille ja 1 potilas siirtyi natriumfenyylibutyraatti- ja natriumbentsoaattihoidolta RAVICTIille. Kaksi potilasta ei ollut saanut aikaisempaa hoitoa ja yhden potilaan laskimonsisäinen natriumbentsoaatti- ja natriumfenyyliasetaattihoito lopetettiin asteittain samalla, kun RAVICTI-hoito aloitettiin.

9 potilasta siirtyi onnistuneesti RAVICTIille 4 vuorokauden kuluessa, minkä jälkeen tilannetta tarkkailtiin 3 vuorokauden ajan, yhteensä 7 vuorokauden ajan. Onnistuneen siirtymisen määritelmä oli hyperammoneemian puuttuvat merkit ja oireet ja laskimoveren ammoniakkipitoisuus alle 100 $\mu\text{mol/l}$. Lisäksi yhdelle potilaalle kehittyi hyperammoneemia 3. annospäivänä ja leikkauskomplikaatioita (suolen perforaatio ja peritoniitti) sen jälkeen, kun potilaalle oli asennettu jejunumletku 4. päivänä. Kyseiselle potilaalle kehittyi hyperammoneeminen kriisi 6. päivänä, minkä jälkeen potilas menehtyi peritoniitin aiheuttamaan sepsikseen ilman yhteyttä lääkkeeseen. Kahden potilaan ammoniakkipitoisuudet olivat 150 $\mu\text{mol/l}$ ja 111 $\mu\text{mol/l}$ päivänä 7, mutta heillä ei kuitenkaan havaittu hyperammoneemian merkkejä tai oireita.

Kolmella potilaalla raportoitiin yhteensä 7 hyperammoneemista kriisiä, joiden määritelmä oli hyperammoneemiaan sopivat merkit ja oireet (kuten toistuva oksentelu, pahoinvointi, päänsärky, unisuus, ärtyneisyys, riidanhaluus ja/tai uneliaisuus), joihin liittyi lääketieteellistä hoitoa vaativa laskimoveren korkea ammoniakkipitoisuus. Hyperammoneemisia kriisejä kiihdyttivät oksentelu, ylähengitysteiden infektiot, gastroenteriitti, vähentynyt energiansaanti, tai niihin ei liittynyt kiihdyttävää tapahtumaa (3 tapahtumaa). Lisäksi yhdellä potilaalla yksittäinen laskimoveren ammoniakkipitoisuuden mittausarvoa ylitti 100 $\mu\text{mol/l}$, mutta se ei liittynyt hyperammoneemiseen kriisiin.

Haittavaikutukset on esitetty kohdassa 4.8.

Jo olemassa olevan neurologisen vamman korjautuminen hoidon aloituksen jälkeen on epätodennäköistä, ja joillakin potilailla neurologinen heikentyminen saattaa jatkua.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

RAVICTI on PBA:n aihiolääke. Haimaentsyymit vapauttavat PBA:n sen glyserolirungosta suun kautta otetun lääkkeen siirtyessä ruoansulatuskanavaan. β -oksidaatio muuntaa glyserolifenylibutyraatista peräisin olevan PBA:n edelleen PAA:ksi.

Yhden suun kautta otettavan glyserolifenylibutyraattiannoksen (2,9 ml/m²) saannin jälkeen havaittiin plasman PBA-huippuarvo 2 tunnin, PAA-huippuarvo 4 tunnin ja PAGN-huippuarvo 4 tunnin kohdalla aikuisilla terveillä tutkittavilla. Yhden glyserolifenylibutyraattiannoksen saannin jälkeen PBA oli mitattavissa plasmasta 15:llä 22 osallistujasta ensimmäisen annoksen jälkeisen mittauksen ajankohdalla (0,25 h). Keskimääräisiksi enimmäispitoisuuksiksi (C_{max}) mitattiin 37,0 μ g/ml PBA:lle, 14,9 μ g/ml PAA:lle ja 30,2 μ g/ml PAGN:lle. Muuntumatonta glyserolifenylibutyraattia ei havaittu terveiden tutkittavien plasmasta.

Terveiden tutkittavien systeeminen altistuminen PAA:lle, PBA:lle ja PAGN:lle suureni suhteessa annokseen. Kolmena peräkkäisenä päivänä (kolmesti vuorokaudessa) annetun 4 ml:n glyserolifenylibutyraattiannoksen keskimääräiset C_{max} - ja AUC-tulokset olivat 66 μ g/ml ja 930 μ g*h/ml PBA:lle ja 28 μ g/ml ja 942 μ g*h/ml PAA:lle. Samassa tutkimuksessa kolmena peräkkäisenä päivänä (kolmesti vuorokaudessa) annetun 6 ml:n glyserolifenylibutyraattiannoksen keskimääräiset C_{max} - ja AUC-tulokset olivat 100 μ g/ml ja 1 400 μ g*h/ml PBA:lle ja 65 μ g/ml ja 2 064 μ g*h/ml PAA:lle.

Aikuisilla, useita glyserolifenylibutyraattiannoksia saaneilla UCD-potilailla havaittiin PBA:n, PAA:n ja PAGN:n vakaan tilan enimmäisplasmapitoisuudet (C_{maxss}) 8 tuntia (PBA), 12 tuntia (PAA) ja 10 tuntia (PAGN) päivän ensimmäisestä annoksesta. Muuntumatonta glyserolifenylibutyraattia ei havaittu UCD-potilaiden plasmasta.

Populaatiofarmakokineettiset mallintamis- ja annostelusimulaatiot viittaavat PBA:n siirtyvän verenkiertoon noin 70–75 % hitaammin suun kautta otettuna glyserolifenylibutyraattina verrattuna suun kautta otettuun natriumfenylibutyraattiin, mikä viittaa edelleen siihen, että kehon pinta-ala on merkitevin PAA-puhdistumassa havaitut vaihtelut selittävä muuttuja.

Jakautuminen

In vitro -ihmisen plasman proteiinin sitoutumisanalyseissä mitattiin ¹⁴C-merkittyjen metaboliittien sitoutumiseksi 80,6–98,0 % PBA:lle (yli 1–250 μ g/ml) ja 37,1–65,6 % PAA:lle (5–500 μ g/ml). 7–12 % PAGN:sta sitoutui proteiineihin eikä pitoisuudella ollut tähän vaikutusta.

Biotransformaatio

Haimalipaasit hydrolysoivat suun kautta otetun glyserolifenylibutyraatin ja vapauttavat PBA:n. PBA muuntuu β -oksidaatioreaktion kautta PAA:ksi, joka konjugoituu glutamiinin kanssa maksassa ja munuaisissa fenyyliaesityyli-CoA: L-glutamiini-N-asetyylitransferaasi-entsyymien välityksellä muodostaen PAGN-molekyylin. PAGN vuorostaan erittyy kehosta virtsan mukana.

Annoksen suurentumisen myötä ja maksan vajaatoiminnan vaikeustason pienenemisen myötä plasman PAA-PAGN-suhde suureni, mikä viittaa PAGN-molekyylin muodostavan PAA- ja glutamiinikonjugaatioreaktion kyllästymiseen.

Kolmen päivän ajan, kolmesti päivässä terveille tutkittaville annettujen annosten PAA:n ja PAGN:n keskimääräisten AUC-23h-arvojen suhde oli 4 ml:n annoksella 1, 6 ml:n annoksella 1,25 ja 9 ml:n annoksella 1,6. Erillisessä tutkimuksessa, joka suoritettiin maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B ja C)

sairastavilla potilailla, keskimääräisten PAA:n ja PAGN:n arvojen suhde vaihteli välillä 0,96–1,28 kaikilla potilailla, jotka saivat 6:n ja 9ml:n suuriset annokset kahdesti vuorokaudessa, ja välillä 1,18–3,19 annoksen 9 ml kahdesti päivässä saaneilla.

In vitro -tutkimuksissa havaittiin lipaasien spesifinen aktiivisuus glyserolifenylibutyraattia kohtaan seuraavassa alenevassa järjestyksessä: triglyseridejä pilkkova haimalipaasi, karboksyyliesterilipaasi ja haimalipaasiin liittyvä proteiini 2. Tämän lisäksi ihmisen plasmasta löytyvät esteraasit hydrolysoivat glyserolifenylibutyraattia *in vitro*. *In vitro* -tutkimuksissa glyserolifenylibutyraatin täydellisestä häviämisestä huolimatta ei saavutettu molaarisesti vastaavaa PBA-määrää, mikä viittaa mono- tai bisesterimetaboliittien muodostumiseen. Mono- tai bis-estereiden muodostumista ei kuitenkaan ole tutkittu ihmisissä.

Eliminaatio

Annetusta PBA:sta eliminoituu PAGN:n muodossa vakaassa tilassa prosentuaalisesti keskimäärin (SD) 68,9 % (17,2) aikuisilla ja 66,4 % (23,9) pediatriassa potilailla. PAA ja PBA löytyivät virtsan mukana eliminoituvina metaboliitteina vain pienissä määrin; kummankin osuus oli alle 1 % annetusta PBA-annoksesta.

Eritysryhmät

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, joka suoritettiin kliinistä dekompensoitua kirroosia ja maksan enkefalopatiaa (Child-Pugh B ja C) sairastavilla potilailla, mitattiin PAA:n C_{max} -keskiarvoksi 144 $\mu\text{g/ml}$ (arvorajat: 14–358 $\mu\text{g/ml}$) kahdesti vuorokaudessa annetun 6 ml suuruisen glyserolifenylibutyraattiannoksen jälkeen, kun taas kahdesti päivässä annetun 9 ml suuruisen glyserolifenylibutyraattiannoksen jälkeen mitattiin PAA:n C_{max} -keskiarvoksi 292 $\mu\text{g/ml}$ (arvorajat: 57–655 $\mu\text{g/ml}$). Kaikilla potilailla, jotka saivat 6 ml kahdesti vuorokaudessa, keskimääräisten PAA:n ja PAGN:n arvojen suhde vaihteli 0,96 ja 1,28 välillä, ja 9 ml saaneilla potilailla 1,18 ja 3,19 välillä. Useiden annosten jälkeen mitattu $> 200 \mu\text{g/l}$:n PAA-plasmapitoisuus liittyi plasman PAA-PAGN-pitoisuuksien suhteeseen, joka ylitti 2,5.

Nämä löydökset yhdessä viittaavat siihen, että PAA:n muuntuminen PAGN:ksi saattaa olla heikentynyt vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja että plasman PAA-PAGN-suhde, jonka arvo ylittää 2,5, ilmaisee potilaat, joilla on kohonneiden PAA-pitoisuuksien riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Glyserolifenylibutyraatin farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairaus (end-stage renal disease, ESRD) tai hemodialyysipotilaat, ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta havaittiin suhteessa kaikkiin metaboliitteihin, joita tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Naisilla plasmapitoisuudet olivat samansuuruisista annoksista huolimatta korkeammat kuin miehillä. Terveillä vapaaehtoisilla naistutkittavilla oli PAA:n C_{max} -keskiarvo kolmena päivänä kolmesti päivässä annetun 3 ml suuruisen annoksen jälkeen 51 % miehiltä mitattua arvoa suurempi ja vastaavasti 6 ml:n annos tuotti 120 % korkeamman arvon. PAA:n annoksen mukaan korjattu AUC_{0-23h} -arvo oli 108 % korkeampi naisilla kuin miehillä. UCD-potilaiden annosta määrättäessä on kuitenkin otettava huomioon yksilöllinen tarve, joka perustuu potilaan aineenvaihdunnallisiin tarpeisiin ja jäljellä olevaan entsyymikapasiteettiin, sukupuoleen katsomatta.

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettiset mallintamis- ja annostelusimulaatiot viittaavat siihen, että kehon pinta-ala on merkittävin PAA-puhdistumassa havaittuja vaihteluja selittävä muuttuja. PAA-puhdistuma oli 7,1 l/h ikäryhmässä ≤ 2 v., 10,9 l/h ikäryhmässä 3–5 v., 16,4 l/h ikäryhmässä 6–11 v. ja 24,4 l/h ikäryhmässä 12–17 v. 16:ssa alle 2 kuukauden ikäisessä pediatriassa UCD-potilaassa PAA-puhdistuma oli 3,8 l/h. Seitsemässä vähintään 2 kuukauden ikäisessä ja alle kaksivuotiaassa RAVICTI-valmistetta

12 kuukautta saaneessa potilaassa PAA-, PBA- ja PAGN-pitoisuudet eivät nousseet hoitojakson aikana ja PAA-, PBA- ja PAGN-pitoisuuksien keskimääräiset arvot olivat samaa tasoa kuin vanhemmassa pediatriisessa ikäluokassa mitatut arvot.

Suurin keskimääräinen PAA/PAGN-suhde oli suurempi alle 2 kuukauden ikäisissä UCD-potilaissa (keskiarvo: 1,65; vaihteluväli: 0,14-7,07) kuin vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisissä UCD-potilaissa (keskiarvo: 0,59; vaihteluväli: 0,17–1,21). PAA-toksisuutta ei havaittu alle 2 kuukauden ikäisissä tutkittavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus

Aikuisilla rotilla suoritettua glyserolifenylibutyraattitutkimuksessa havaittiin naarailta ja koirailta tilastollisesti merkitsevä nousu haiman asinaaristen solujen adenooman, karsinooman ja yhdistetyn adenooman tai karsinooman esiintymisessä 4,7 ja 8,4 kertaa aikuispotilaiden annoksia suuremmilla annoksilla (6,87 ml/m²/vrk pohjautuen yhdistettyihin PBA:n ja PAA:n AUC-arvoihin). Tämän lisäksi seuraavien kasvainten esiintyvyys lisääntyi naarasrotilla: kilpirauhasen follikkelisolujen adenooma, karsinooma ja yhdistetty adenooma tai karsinooma, lisämunuaiskuoren yhdistetty adenooma tai karsinooma, kohdunkaulan schwannooma, kohdun endometriumin strooman polyyppi ja yhdistetty polyyppi tai sarkooma.

Glyserolifenylibutyraatti ei ollut onkogeeninen 26 viikon mittaisessa hiirillä suoritettua tutkimuksessa, jossa enimmäisannokset olivat 1 000 mg/kg/vrk.

Glyserolifenylibutyraattia on tutkittu lukuisissa *in vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksissa, joissa sen ei ole havaittu olevan genotoksinen.

Hedelmällisyyden heikentyminen

Kliinisille glyserolifenylibutyraattimäärille altistamisella ei ollut vaikutusta naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn, mutta suun kautta annetut, 7 kertaa aikuisten potilaiden annoksia suuremmat annokset aiheuttivat emon tiineydenaikaista ja koiraisiin kohdistuvaa toksisuutta sekä eloonjäävien alkioiden lukumäärän pienenemistä.

Kehitystä arvioivat tutkimukset

Rotille ja kaneille organogeneesin aikana suun kautta annetulla glyserolifenylibutyraatilla ei ollut vaikutusta alkion tai sikiön kehitykseen annoksilla, jotka olivat rotilla 2,7 kertaa ja kaneilla 1,9 kertaa suuremmat kuin aikuispotilaiden saamat annokset. Annokset, jotka olivat noin 6-kertaiset aikuispotilaiden saamiin annoksiin verrattuna (perustuen PAA:n ja PBA:n yhdistettyihin AUC-arvoihin) aiheuttivat kuitenkin rottaemon tiineydenaikaista toksisuutta ja alkio-sikiöaikaisia haittavaikutuksia johtaen sikiöiden pieneen painoon ja pienentyneisiin kaulakylkiluihin. Poikkeavuuksia normaalikehityksestä ei havaittu rotilla 92 päivään mennessä syntymän jälkeen tutkimuksessa, jossa tiineitä rottia altistettiin suun kautta annetulla valmisteella organogeneesin ja imetyksen ajan.

Nuorilla eläimillä suoritettu tutkimus

Syntymänjälkeisenä päivänä 2 aloitettu suun kautta tapahtuva päivittäinen annostelu, joka jatkui sukukypsyyden saavuttamien eläinten parittelun ja raskauden ajan, pienensi annosriippuvaisesti tutkimuksen lopussa mitattua koiraiden painoa 16 %:lla ja naaraiden painoa 12 %:lla. Aikuisten potilaiden annoksia 2,6 kertaa suuremmat annokset vähensivät hedelmällisyyttä (tiineiden rottien määrä) 25 %:lla. Alkiotoksisuutta (lisääntynyt resorptio) ja pienentyneitä poikuekokoja havaittiin myös.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Lääkevalmisteen sisältävän pullon aukaisemisen jälkeen on lääkevalmiste käytettävä 14 päivässä, minkä jälkeen pullo (vaikka ei tyhjä) sisältöineen on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas, tyypin III lasipullo, jossa suuritiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistettu turvasuljin.

Kukin pullo sisältää 25 ml nestettä.

Kukin pullo pitää heittää pois 14 päivän jälkeen. Potilasta on neuvottava hankkimaan apteekista CE-merkittyjä, kooltaan käytettävään annostukseen sopivia ja uudelleen suljettavaan pullonkorkin sovittimeen sopivia oraaliruiskuja lääkärin määräämän annostustilavuuden perusteella. Potilasta on neuvottava pitämään saatavilla riittävä määrä ruiskuja.

Vakiopakkauksen koko: 1 pullo ja 1 uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin pahvipakkausta kohti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yksi oraaliruisku päivää kohti. Älä huuhtelee uudelleen suljettavia pullonkorkkien sovittimia tai oraaliruiskua päivittäisten annosten välillä, sillä jäljelle jäänyt vesi aiheuttaa glyserolifenylibutyraatin pilkkoutumisen. Oraaliruisku on heitettävä pois päivän viimeisen annoksen jälkeen. Samaa uudelleen suljettavaa pullonkorkin sovitinta voidaan käyttää, kunnes pullo on tyhjä. Kun avataan uusi pullo, on otettava käyttöön uusi uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin.

Kemiallinen yhteensopivuus on osoitettu glyserolifenylibutyraatin ja lääkinnällisen tason silikonisten nenä-maha-, mahalaukkuavanne- ja nasojunaalisten syöttöletkujen välillä. Lääkinnällisen tason, silikonisen nenä-maha-, nasojunaalisella tai mahalaukkuavannesyöttöletkulla saadun annoksen prosentuaalista määrää arvioivissa *in vitro* -tutkimuksissa todettiin, että yli 99 % > 1 ml:n suuruista ja 70 % 0,5 ml:n suuruista annoksista tuli toimitetuiksi. Tämän johdosta suositellaan, että nenä-maha- ja nasojunaalisen syöttöletkun kautta annetaan vain yli 1 ml:n suuruista annoksia. Jos on tarpeen antaa 0,5 ml:n suuruista (tai pienempiä) annoksia nenä-maha-, nasojunaalisella tai mahalaukkuavannesyöttöletkun kautta, on otettava huomioon, että koko annosta ei saada hyödynnettyä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Immedica Pharma AB

SE-113 29 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1062/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. marraskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
Herefordshire
HR3 5PG
Yhdistynyt kuningaskunta

Millmount Healthcare Ltd (trading as PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
K32 YD60,
Irlanti

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Ruotsi

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Prospektiivinen non-interventionaalinen monikeskusrekisteri potilaista, jotka saavat glyserolifenyylibutyraattia ureakiertotaudin hoitoon, potilastietojen luonnehtimiseksi ja pitkäaikaisten turvallisuus- ja hoitotulosten dokumentoimiseksi.	Lopullinen tutkimusraportti odotettavissa vuoden 2030 heinäkuun loppuun mennessä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAHVIPAKKAUS (VAKIOPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RAVICTI 1,1 g/ml oraalineneste
glyserolifenyylibutyraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 1,1 g glyserolifenyylibutyraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalineneste.
1 x 25 ml:n pullo.
1 uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta tai maha-suolikanavaan.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Käytettävä 14 päivän kuluessa avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1062/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

RAVICTI

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI 25 ml:n PULLOLLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RAVICTI 1,1 g/ml oraalineneste
glyserolifenyylibutyraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 1,1 g glyserolifenyylibutyraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalineneste.
1 x 25 ml:n pullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta tai maha-suolikanavaan.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Käytettävä 14 päivän kuluessa avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1062/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

RAVICTI 1,1 g/ml oraalineste glyserolifenylibutyraatti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä RAVICTI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RAVICTIA
3. Miten RAVICTIA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RAVICTIN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä RAVICTI on ja mihin sitä käytetään

RAVICTI-valmisteen sisältämää vaikuttavaa ainetta glyserolifenylibutyraattia käytetään kuuden tunnetun urekiertotaudin hoitoon aikuisille ja lapsille. Urekiertotaudit sisältävät seuraavien entsyymien ja transporttereiden puutostiloja: karbamyylifosfaattisyntetaasi I (CPS), ornitiinitranskarbamylaasi (OTC), arginiinimeripihkahapposyntetaasi (ASS), arginiinimeripihkahappolyaasi (ASL), arginaasi I (ARG) ja ornitiinitranslokaasin puutoksesta johtuva hyperornitinemia-hyperammonemia-homositrullinuria-oireyhtymä (HHH).

Tietoa urekiertotaudeista

- Urekiertotaudissa keho ei pysty poistamaan ravinnosta saatua typpeä.
- Normaalisti keho muuntaa proteiinista saadun ylimääräisen typen kuona-aineeksi, jota kutsutaan ammoniakiksi. Maksa poistaa ammoniakkin kehosta ns. urekierron kautta.
- Urekiertotaudissa keho ei kykene tuottamaan riittävästi tarvittavia maksaentsyymejä poistaakseen ylimääräisen typen.
- Tämän seurauksena ammoniakki kertyy kehoon. Jos ammoniakkaa ei poistu kehosta, se saattaa vahingoittaa aivoja ja johtaa tajunnan menetykseen tai koomaan.
- Urekiertotaudit ovat harvinaisia.

Kuinka RAVICTI toimii

RAVICTI auttaa kehoa poistamaan kuona-ainetyypeä. Tämä vähentää ammoniakkin määrää kehossasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RAVICTIA

Älä ota RAVICTIA

- jos olet allerginen glyserolifenylibutyraatille
- jos sinulla on akuutti hyperammonemia, joka vaatii nopeaa hoitoa.

Jos mikään edellä mainitusta koskee sinua (tai et ole varma asiasta), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat RAVICTIA.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat RAVICTIA

- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia – koska glyserolifenyylibutyyraatti poistuu elimistöstäsi munuaisten ja maksan kautta
- jos sinulla on haima-, vatsa- tai suolisto-ongelmia – koska glyserolifenyylibutyyraatti imeytyy kehoon näiden elinten avulla.

Jos mikään edellä mainitusta koskee sinua (tai et ole varma asiasta), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat RAVICTIA.

Joissakin tapauksissa, kuten infektion yhteydessä tai leikkauksen jälkeen, ammoniakkitaso saattaa kohota tällä lääkkeellä annetusta hoidosta huolimatta; korkea ammoniakkitaso saattaa vaurioittaa aivoja (hyperammoneeminen enkefalopatia).

Joskus veren ammoniakkitaso saattaa nousta nopeasti. Tällaisessa tapauksessa RAVICTI ei pysty estämään veresi ammoniakkitasoa nousemasta vaarallisen korkeaksi.

Korkeat ammoniakkitasot saavat sinut voimaan huonosti (pahoinvointi), oksentelemaan tai tuntemaan olosi sekavaksi. Jos huomaat yhdenkään näistä merkeistä, ilmoita asiasta viipymättä lääkärillesi.

RAVICTIA on käytettävä yhdessä erityisen proteiinirajoitteen ruokavalion kanssa.

- Tämän ruokavalion suunnittelee lääkäri tai ravitsemusterapeutti.
- Sinun on noudatettava tätä ruokavaliota huolellisesti.
- Sinä tarvitset hoitoa ja sinun on noudatettava erityistä ruokavaliota koko elämäsi, paitsi jos sinulle suoritetaan onnistunut maksansiirto.

Muut lääkevalmisteet ja RAVICTI

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, joiden teho saattaa vähetä glyserolifenyylibutyyraattihoidon aikana. Jos otat näitä lääkkeitä, sinun on ehkä tarpeen käydä säännöllisesti verikokeissa:

- midatsolaami ja barbituraatit – käytetään kipuun, univaikeuksiin tai epilepsiaan
- ehkäisytabletit

Kerro myös lääkärille, jos otat seuraavia lääkkeitä, koska ne saattavat lisätä kehosi ammoniakkin määrää tai muuttaa glyserolifenyylibutyyraatin tapaa toimia:

- kortikosteroidi – käytetään kehon tulehtuneiden alueiden hoitoon
- valproaatti – epilepsialääke
- haloperidoli – käytetään joidenkin mielenterveysongelmien hoitoon
- probenesidi – käytetään korkeiden, kihtiä aiheuttavien virtsahappopitoisuuksien (hyperurikemia) hoitoon
- lipaasin estäjät – käytetään liikalihavuuden hoitoon
- lipaasi haimaan liittyvissä korvaushoidoissa

Jos mikään edellä mainitusta koskee sinua (tai et ole varma asiasta), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat RAVICTIA.

Raskaus, ehkäisy ja imetys

- Jos olet raskaana, keskustele lääkärin kanssa ennen RAVICTIN aloittamista. Jos tulet raskaaksi RAVICTIA käyttäessäsi, kerro asiasta lääkärille, koska RAVICTI saattaa vahingoittaa syntymätöntä vauvaa.

- Jos olet nainen, joka saattaa tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä RAVICTI-hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.
- Sinun ei tule ottaa RAVICTIA, jos imetät, koska RAVICTI voi erittyä rintamaitoon ja vahingoittaa vauvaasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

RAVICTILLA saattaa olla huomattava vaikutus ajamiseen tai koneiden käyttöön. Saatat tuntea huimausta tai saada päänsärkykohtauksen glyserolifenylibutyraatin käytön aikana. Älä aja ajoneuvoja tai käytä koneita näiden haittavaikutusten ilmaantuessa.

3. Miten RAVICTIa otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinun on noudatettava erityistä vähäproteiinista ruokavaliota glyserolifenylibutyraatin käytön aikana.

Kuinka paljon lääkettä tulee ottaa

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon RAVICTIA sinun pitäisi ottaa päivittäin.

- Vuorokausiannos riippuu pituudestasi ja painostasi, ravinnon mukana saamastasi proteiinimäärästä ja ureakiertotautisi tilasta.
- Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia.
- Sinun täytyy käydä verikokeissa säännöllisesti, jotta lääkäri voisi määrätä sinulle sopivan annoksen.
- Lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan RAVICTIA useammin kuin kolme kertaa päivässä. Pikkulasten on ehkä otettava lääke 4–6 kertaa päivässä. Jokaisen annoksen väliin on jätävä vähintään 3 tuntia.

Tämän lääkevalmisteen ottaminen

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka RAVICTI-oraalinen otetaan. Sen voi ottaa seuraavilla tavoilla:

- suun kautta
- vatsan kautta mahalaukkuun kulkevalla letkulla (mahalaukkuavannesyöttöletku)
- nenän kautta mahalaukkuun kulkevalla letkulla (nenä-mahasyöttöletku)

Ota RAVICTI suun kautta, jollei lääkäri muutoin määrää.

RAVICTI ja ateriat

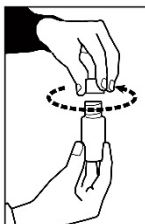
Ota RAVICTI aterian kanssa tai heti aterian jälkeen. Lääke on annettava syötettäessä pienille lapsille tai heti syöttämisen jälkeen.

Annoksen mittaaminen

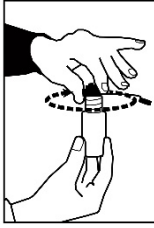
Mittaa annos oraaliiruiskulla.

- Sinulla tulee olla käsillä lääke ja uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin sekä oraaliiruisku oikean glyserolifenylibutyraattimäärän mittaamista varten.

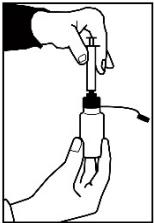
1. Avaa RAVICTI-pullo painamalla korkkia alas ja kääntämällä sitä vasemmalle.



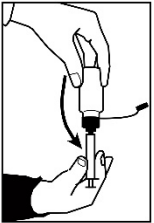
2. Kierrä uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin kiinni pulloon.



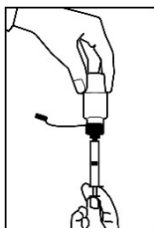
3. Työnnä oraaliruiskun kärki uudelleen suljettavaan pullonkorkin sovittimeen.



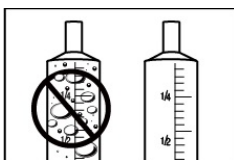
4. Käännä pullo ylösalaisin oraaliruiskun ollessa kiinni pullossa.



5. Täytä oraaliruisku vetämällä mäntää, kunnes ruisku on täyttynyt lääkärin määrämällä glyserolifenylibutyraattinestemäärällä.
- Huomaa: Käytä oraaliruiskua, jonka ml-koko on lähinnä määrättyä annosta, mutta ei sitä pienempi, (esim., jos annos on 0,8 ml, käytä 1 ml:n oraaliruiskua).



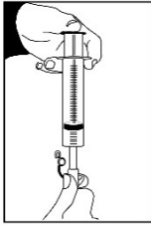
6. Poista ilmakuplat oraaliruiskusta napauttamalla sitä ja varmista, että olet täyttänyt ruiskun oikealla nestemäärällä.



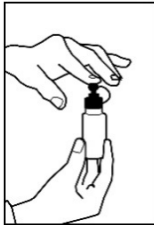
7. Niele neste suoraan oraaliruiskusta tai liitä oraaliruisku mahalaukkuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkuun.



8. **Tärkeä huomautus:** Älä lisää tai sekoita RAVICTIA suureen nestemäärään esim. vettä tai mehua, koska veden lisääminen saa aikaan glyserolifenylibutyraatin hajoamisen. Jos RAVICTI lisätään veteen, neste samenee etkä ehkä saa koko annosta.
9. RAVICTI voidaan lisätä pieneen määrään pehmeää ruokaa, kuten ketsuppiin, kliiniseen ravintovalmisteeseen, omenasoseeseen tai kurpitsasoseeseen.
10. Jos oraaliruiskun tilavuus on määrättyä annostasi pienempi, sinun on toistettava nämä vaiheet saadaksesi koko annoksesi. Käytä kaikkiin samana päivänä otettaviin annoksiin yhtä ja samaa oraaliruiskua.
11. Ota kulaus vettä otettuasi koko annoksen. Näin varmistat, ettei suuhun jää lääkettä. Jos käytät mahalaukkuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkua, huuhteletku 10 ml:lta vettä (käytä uutta oraaliruiskua). Mahalaukkuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkun huuhteluun käytettyä ruiskua ei saa käyttää RAVICTI-annoksen mittaamiseen, jotta vesi ei pääse kosketuksiin lääkkeen kanssa.



12. Sulje uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin.



13. **Tärkeä huomautus:** Älä huuhtelet uudelleen suljettavaa pullonkorkin sovitinta tai oraaliruiskua päivittäisten käyttökertojen välillä, koska veden lisääminen saa aikaan glyserolifenylibutyraattia hajoamisen. Jos RAVICTI-neste joutuu kosketuksiin veden kanssa, se samenee. Säilytä pulloa ja oraaliruiskua puhtaassa kuivassa paikassa käyttökertojen välillä.
14. Otettuasi päivän viimeisen annoksen oraaliruisku on heitettävä pois. Älä käytä oraaliruiskua uudestaan RAVICTI-annoksen mittaamiseen jonakin toisena päivänä. Samaa uudelleen suljettavaa pullonkorkin sovitinta voidaan käyttää, kunnes pullo on tyhjä. Kun avataan uusi pullo, on otettava käyttöön uusi uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin.
15. Jäljelle jäävät käyttämättömät ruiskut säilytetään käytettäväksi toisen pullon kanssa. Kukin pullo pitää heittää pois 14 päivän jälkeen.

Jos otat enemmän RAVICTIA kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi, kerro asiasta lääkärille.

Jos huomaat mitä tahansa seuraavista merkeistä, ota yhteys lääkäriin tai hakeudu suoraan sairaalaan, koska nämä saattavat olla merkkejä yliannostuksesta tai korkeasta ammoniakkipitoisuudesta:

- uninen, väsynyt, heikottava tai joskus sekava olo
- päänsärky
- muutoksia makuaistissa
- vaikeuksia kuulla
- ajan ja paikan tajun hämärtyminen
- vaikeus muistaa asioita
- olemassa olevien neurologisten tilojen huononeminen

Jos unohdat ottaa RAVICTIA

Jos unohdat annoksen, ota unohtunut annos heti, kun muistat. Jos seuraavaan annokseen on kuitenkin vain alle 2 tuntia, hyppää annoksen yli ja ota seuraava annos tavanomaisena ottoaikanaan.

Lapsille: Jos seuraavaan annokseen on alle 30 minuuttia, hyppää annoksen yli ja ota seuraava annos tavanomaisena ottoaikanaan.

- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos lopetat RAVICTIN käytön

Sinun on käytettävä tätä lääkettä ja noudatettava erityistä matalan proteiinipitoisuuden omaavaa ruokavaliota koko elämäsi. Älä lopeta glyserolifenyylibutyratin käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärillesi heti, jos

- voit huonosti (oksentelet) – tämä on yleinen haittavaikutus – useammin kuin kerran ja tämä ei lopu.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla ilmenee yksikään näistä haittavaikutuksista:

Yleinen: enintään 1 henkilöllä 10:stä

- vatsan turvotus tai kipu, ummetus, ripuli, närästys, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, kipu suussa, yökkäily
- käsien ja jalkojen turvotus
- väsynyt olo, heikottava olo, päänsärky tai vapina
- suurentunut tai vähentynyt ruokahalu, haluttomuus syödä joitakin ruokia
- vuodot kuukautisten välillä, akne, normaalista poikkeava haju iholla
- laboratoriotulokset osoittavat maksaentsyymien tason kohonneen, veren suolojen olevan epätasapainossa, erään valkosolun (lymfosyytit) määrän tai D-vitamiinitason olevan alhainen

Melko harvinainen: enintään 1 henkilöllä 100:sta

- suun kuivuminen, makuuistin muuttuminen
- röyhtäily, vatsakipu, muutoksia ulosteen koostumuksessa (esim. öljyiset), tarve ulostaa äkillisesti, kipu ulostaessa
- näläntunne, laihtuminen tai lihominen
- lämpötilan nousu, kuumat aallot
- kipu sappirakossa, virtsarakossa tai selässä
- nivelten turvotus, lihaskouristukset, kipu käsissä ja jaloissa, kipu kantapäissä
- virusperäinen tulehdus ruoansulatuskanavassa
- pistelyn tunne, hyvin levoton olo, vaikeus herätä, unisuuden tunne, vaikeuksia tuottaa puhetta, sekava, masentunut olo
- kuukautiset loppuvat tai ovat epäsäännölliset, käheä ääni, nenäverenvuotoa, tukkoinen nenä, kipeä kurkku, hiusten lähtö, normaalia suurempi hikoilu, kutiseva ihottuma, epäsäännöllinen sydämensyke, heikentynyt kilpirauhasen toiminta
- laboratoriotulokset osoittavat korkeampia tai matalampia veren kaliumpitoisuuksia
- laboratoriotulokset osoittavat veren triglyseridiarvon olevan korkea, LDL-arvon matala tai valkosolumäärän olevan alhainen
- kokeet osoittavat poikkeavan EKG:n (sydänpöytä)
- laboratoriotulokset osoittavat protrombiiniajan pidentyneen
- laboratoriotulokset osoittavat veren alhaista albumiiniarvoa

- kynsien uurteet

Haittavaikutukset alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 16 alle 2 kuukauden ikäistä lasta:

- refluksitauti
- ripuli
- ihottuma
- punasolujen alentunut määrä
- verihiutaleiden kohonnut määrä (aiheuttavat veren hyytymistä)
- ilmavaivat
- ummetus
- maksaentsyymien nousu
- ruokinnan heikentyminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. RAVICTIn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä RAVICTIa pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kyseisen kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Lääke on käytettävä 14 päivän kuluessa pullon avaamisesta. Pullo on heitettävä pois vaikka se ei olisikaan tyhjä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä RAVICTI sisältää

- Vaikuttava aine on glyserolifenyylibutyraatti.
- Yksi ml nestettä sisältää 1,1 g glyserolifenyylibutyraattia. Tämä vastaa pitoisuutta 1,1 g/ml.
- Muita ainesosia ei ole.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Neste on 25 ml:n suuruisessa kirkkaassa lasipullossa, joka on suljettu muovisella turvasulkimella. Pullon pakkauksessa on mukana uudelleen suljettava pullonkorkin sovitin.

RAVICTIn oikean annostuksen varmistamiseksi apteekista on saatavissa CE-merkittyjä, kooltaan käytettävään annostukseen sopivia ja uudelleen suljettavaan pullonkorkin sovittimeen sopivia oraali-ruiskuja. Kysy lääkäriltä tai apteekista, minkä tyyppisiä ruiskuja sinun on hankittava lääkärin määräämän annostilavuuden perusteella.

Myyntiluvan haltija

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Tukholma
Ruotsi

Valmistaja

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7,
Wye Valley Business Park,
Brecon Road,
Hay-on-Wye,
Hereford, Herefordshire, HR3 5PG
Yhdistynyt kuningaskunta

Millmount Healthcare Ltd (trading as PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
K32 YD60,
Irlanti

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Ruotsi

Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.