

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RAVICTI 1,1 g/ml suukaudne vedelik

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml vedelikku sisaldab 1,1 g glütseroolfenüülbutüraati. See on vastavuses tihedusega 1,1 g/ml.

3. RAVIMVORM

Suukaudne vedelik.

Läbipaistev värvitu kuni helekollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

RAVICTI on näidustatud pikaajaliseks lisaraviks patsientidele, kellel on ureatsükli häired, sh karbamüülfosfaadi süntetaasi I, ornitiini karbamüültransferaasi, arginiinsuktsinaadi süntetaasi, arginiinsuktsinaadi lüaasi, arginaas I ja ornitiini translokaasi puudulikkus hüperammoneemia-hüperornitineemia-homotsitrullineemia sündroom ning keda pole võimalik ravida üksnes valgu piiramisega dieedis ja/või aminohapete lisaks kasutamisega.

RAVICTI kasutamisel tuleb piirata valgu kogust dieedis ning teatud juhtudel tuleb võtta toidulisandeid (nt asendamatud aminohapped, arginiin, tsitrulliin, valguvabad kalorilisandid).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

RAVICTI peab määrama ureatsükli häirete ravis kogenud arst.

Annustamine

RAVICTI kasutamisel tuleb piirata valgu kogust dieedis ning mõnikord tuleb võtta toidulisandeid (nt asendamatud aminohapped, arginiin, tsitrulliin, valguvabad kalorilisandid), sõltuvalt sellest, kui suur on kasvu ja arengu soodustamiseks vajalik ööpäevane valgukogus.

Ööpäevast annust tuleb kohandada individuaalselt olenevalt patsiendi valgutaluvusest ja vajalikust ööpäevasest valgutarbimisest.

RAVICTI'ga ravi võib olla vajalik kogu elu vältel, välja arvatud ortotoopse maksatransplantatsiooni korral.

Täiskasvanud ja lapsed

Fenüülväihaptega varem mitteravitatud patsientidele ja naatriumfenüülbutüraatravilt või naatriumfenüülatsetaadi/naatriumbensoaadi süstidelt RAVICTI'le üleminevatele patsientidele soovitatavad annused on erinevad.

RAVICTI soovitatav ööpäevane annus põhineb kehapindalal ja on vahemikus 4,5 ml/m² ööpäevas kuni 11,2 ml/m² ööpäevas (5,3 g/m² ööpäevas kuni 12,4 g/m² ööpäevas) ja arvestada tuleb järgmist.

Ööpäevane koguannus tuleb jagada võrdseteks kogusteks ning võtta sisse iga eine või toitmiskorraga (nt kolm kuni kuus korda ööpäevas). Iga annus tuleb ümardada ülespoole lähima 0,1 ml-ni alla 2-aastastel patsientidel ning 0,5 ml-ni 2-aastastel ja vanematel patsientidel.

Soovitav algannus varem fenüülbutüraadiga mitteravitud patsientidel

- 8,5 ml/m² ööpäevas (9,4 g/m² ööpäevas) patsientidel kehapindalaga < 1,3 m²;
- 7 ml/m² ööpäevas (8 g/m² ööpäevas) patsientidel kehapindalaga ≥ 1,3 m².

Naatriumfenüülbutüraadilt RAVICTI kasutamisele üleminevate patsientide algannus

naatriumfenüülbutüraadilt RAVICTI kasutamisele üleminevad patsiendid peavad saama RAVICTI't koguses, mis sisaldab sama palju fenüülvõihapet. Teisendamine toimub järgmiselt:

- RAVICTI ööpäevane koguannus (ml) = naatriumfenüülbutüraadi tablettide ööpäevane annus (g) × 0,86;
- RAVICTI ööpäevane koguannus (ml) = naatriumfenüülbutüraadi pulbri ööpäevane annus (g) × 0,81.

Esialgne annus patsientidel, kes lähevad naatriumfenüülatsetaadi/naatriumbensoaati süstidelt üle RAVICTI-le

Stabiilses seisundis kontrollitud ammoniaagi korral peavad patsiendid, kes lähevad naatriumfenüülatsetaadilt/naatriumbensoaadilt üle RAVICTI'le, saama RAVICTI't annuses, mis on ravivahemiku kõrgemal tasemel (11,2 ml/m²/ööpäevas), mõõtes edasise annustamise jaoks plasma ammoniaagisisaldust.

Soovitav ööpäevase annuse skeem vahemikus 8,5 ml/m²/ööpäevas kuni 11,2 ml/m²/ööpäevas patsientidel, kes on stabiliseeritud kuni 24 tunni jooksul ja kellel ei esine enam hüperammoneemiat, järgmine:

- 1. etapp: naatriumfenüülatsetaadi/naatriumbensoaadi 100% annus ja RAVICTI 50% annus 4...8 tundi;
- 2. etapp: naatriumfenüülatsetaadi/naatriumbensoaadi 50% annus ja RAVICTI 100% annus 4...8 tunni jooksul;
- 3. etapp: naatriumfenüülatsetaadi/naatriumbensoaadi manustamine katkestatakse ja jätkatakse RAVICTI täisannuse manustamist vastavalt toitumiskavale 4...8 tundi.

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste andmed selles vanuserühmas vt lõigud 5.1 ja 5.2.

Annuse kohandamine ja jälgimine täiskasvanutel ning lastel

Ööpäevast annust tuleb individuaalselt kohandada vastavalt patsiendi hinnangulisele urea sünteesi võimele, kui see on olemas, valgutaluvusele ning igapäevasele valgukogusele dieedis, mis on vajalik kasvu ja arengu soodustamiseks. Toidus leiduva valgu massist moodustab ligikaudu 16% lämmastik. Arvestades, et ligikaudu 47% toidus leiduvast valgust eritatakse jääkainetena ning ligikaudu 70% manustatud 4-fenüülvõihappe annusest teisendatakse uriini fenüülatsetüülglutamiiniks, on glütseroolfenüülbutüraadi algne hinnanguline annus 24-tunnise perioodi vältel 0,6 ml glütseroolfenüülbutüraati 24 tunni jooksul manustatud toidus leiduva valgu grammi kohta eeldusel, et glütseroolfenüülbutüraat katab jääklämmastiku ning see eritub fenüülatsetüülglutamiinina.

Kohandamine vereplasma ammoniaagisisalduse järgi

Kuueaastaste ja vanemate patsientide glütseroolfenüülbutüraadi annust tuleb kohandada nii, et vereplasma ammoniaagitase tühja kõhuga oleks vähem kui pool normi ülempiirist. Vastsündinutel ja väikelastel (üldjuhul alla 6 aasta), kelle puhul tühja kõhuga ammoniaagitaseme mõõtmine on sagedaste toidukordade tõttu keerukas, peab esimest hommikust ammoniaagitaset hoidma alla normi ülempiiri.

Kohandamine uriini fenüülatsetüülglutamiini taseme järgi

Glütseroolfenüülbutüraadi annuse kohandamiseks ja ravijärgimuse hindamiseks võib kasutada uriini fenüülatsetüülglutamiini mõõtmisi. Iga uriini fenüülatsetüülglutamiini gramm, mis 24 tunni jooksul eritub, katab lämmastikujäägi, mis tekib 1,4 grammist toiduga manustatud valgust. Kui uriini fenüülatsetüülglutamiini eritumine on ebapiisav ega kata päeva jooksul toiduga manustatud valku ning tühja kõhuga mõõdetud ammoniaagitase on suurem kui pool soovitatavast normi ülempiirist, tuleb glütseroolfenüülbutüraadi annust suurendada. Annuse kohandamisel tuleb arvesse võtta toiduga manustatava valgu katmata osa, mida näitavad 24 tunni uriini fenüülatsetüülglutamiini tase ning hinnanguline glütseroolfenüülbutüraadi annus, mis on vajalik toiduga manustatud valgu grammi kohta. Uriini fenüülatsetüülglutamiini punktkontsentratsioonid allpool järgmisi tasemeid võivad osutada ebaõigele ravimpreparaadi manustamisele ja/või puudulikule ravijärgimusele:

- 9000 mikrogrammi (μg)/ml alla 2-aastastel patsientidel;
- 7000 mikrogrammi (μg)/ml $\geq$ 2-aastastel patsientidel kehapindalaga $\leq 1,3$;
- 5000 mikrogrammi (μg)/ml $\geq$ 2-aastastel patsientidel kehapindalaga $> 1,3$.

Kui uriini fenüülatsetüülglutamiini punktkontsentratsioonid langevad alla nende tasemete, hinnake ravijärgimust ja/või manustamise tõhusust (nt toitmistoru kaudu) ja kaaluge glütseroolfenüülbutüraadi annuse suurendamist ravijärgimusega patsientidel, et saavutada optimaalne ammoniaagi kontrollimine (alla 2-aastastel patsientidel normi piires ning vanematel patsientidel tühja kõhuga alla poole normi ülempiirist).

Kohandamine vereplasma fenüülatsetaadi ja fenüülatsetüülglutamiini taseme järgi

Oksendamine, iiveldus, peavalu, unisus, segasusseisund või unisus kõrge ammoniaagitaseme või kaasuva haiguse puudumisel võivad olla fenüüläädikhappe toksilisuse märgid (vt lõik 4.4, „Fenüüläädikhappe toksilisus“). Seega võib annustamisel kasu olla vereplasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini tasemete mõõtmisest. Vereplasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini suhet (mõlemat mõõdetakse $\mu\text{g}/\text{ml}$) alla 1 on täheldatud üldjuhul patsientidel, kellel fenüüläädikhappe akumulatsiooni ei toimu. Patsientidel, kelle fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini suhe on suurem kui 2,5, ei pruugi glütseroolfenüülbutüraadi annuse täiendav suurendamine fenüülatsetüülglutamiini teket tõsta, isegi kui fenüüläädikhappe plasmakontsentratsioonid tõusevad, põhjuseks konjugatsioonireaktsiooni saturatsioon. Sellistel juhtudel võib annuse sageduse tõstmine vähendada vereplasma fenüüläädikhappe taset ja fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini suhet. Ammoniaagitaset tuleb glütseroolfenüülbutüraadi annuse muutmisel hoolikalt jälgida.

N-atsetüülglutamaadi süntaasi ja CITRIN-i (2. tüüpi tsitrullineemia) puudulikkus

RAVICTI'ga ravi ohutus ja efektiivsus N-atsetüülglutamaadi süntaasi ja CITRIN-i (2. tüüpi tsitrullineemia) puudulikkusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Täiskasvanutel ja lastel on annustamine ühesugune.

Unustatud annus

Unustatud annus tuleb võtta niipea kui see meenub. Samas, kui järgmise plaanilise annuseni on jäänud 2 tundi (täiskasvanutel) või 30 minutit (lastel), tuleb unustatud annus vahele jätta ning jätkata plaanilise manustamisskeemiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Patsientide erirühmad

Eakad (65 aastat või vanemad)

RAVICTI kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65 aasta vanuseid ja vanemaid patsiente, et teha kindlaks, kas nende ravivastus on teistsugune kui noorematel. Üldiselt tuleb eakale patsiendile annust valides olla ettevaatlik ning alustada annustamisvahemiku väikseimast annusest, arvestades vähenenud maksa-, neeru- ja südamefunktsiooni suurema esinemissagedusega ning kaasnevate haiguste või muude kasutatavate ravimpreparaatidega.

Maksakahjustus

Kuna fenüüläädikhappe teisendamine fenüülatsetüülglutamiiniks toimub maksas, võib raske maksakahjustusega patsientide teisendamisvõime olla pärsitud ning neil võib olla kõrgem fenüüläädikhappe tase ning plasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini suhe. Seetõttu tuleb kerge, keskmise ning raske maksakahjustusega täiskasvanute või laste ravi alustada soovitatava annustamisvahemiku väikseimast annusest (4,5 ml² ööpäevas) ning hoida neid väikseimal annusel, mis on vajalik patsiendi ammoniaagitaseme kontrollimiseks. Vereplasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini suhe üle 2,5 võib osutada fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini teisendusvõime saturatsioonile ning vajadusele vähendada annust ja/või tõsta annustamissagedust. Vereplasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsetüülglutamiini suhe võib olla kasulik annustamise jälgimisel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega ureatsükli häiretega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud; glütseroolfenüülbutüraadi ohutus neerukahjustusega patsientidel ei ole teada. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb RAVICTI't kasutada ettevaatlikult. Soovitatav on hoida selliseid patsiente algusest peale väikseimal annusel, mis on vajalik vere ammoniaagitaseme kontrollimiseks.

Manustamisviis

Suukaudne või gastrointestinaalne.

RAVICTI't tuleb manustada koos toiduga ning panna suusüstlaga otse suhu. Ravimpreparaati ei tohi lisada suurtele vedelikukogustele ega segada vedelikusse, sest glütseroolfenüülbutüraat on veest raskem ning see võib põhjustada ebatäielikku manustamist. Sobivusuuringud on läbi viidud (vt lõik 4.5). RAVICTI't võib lisada väikesele kogusele õunakastmele, ketšupile või kõrvitsapüreele ning toatemperatuuril (25 °C) säilitamisel tuleb see ära kasutada 2 tunni jooksul. Ravimit võib segada meditsiiniliste segudega (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree ja Citrulline) ning see tuleb temperatuuril 25 °C säilitamisel ära kasutada 2 tunni jooksul ning külmkapis hoidmisel 24 tunni jooksul.

Patsientidele tuleb teada anda, et CE-märgistusega suusüstlad, mis sobivad pudelisse integreeritud süstlasisestusosaga ning mille mõõtmed vastavad ordineeritud annusele, on saadaval apteegis (vt lõik 6.6).

RAVICTI pudeli avamiseks tuleb kork alla vajutada ja keerata vasakule. Suusüstla ots tuleb sisestada süstlasisestusosasse. Pudel tuleb koos sisestatud suusüstlaga tagurpidi keerata. Suusüstla täitmiseks tuleb tõmmata kolbi tagasi, kuni süstal täitub ravimikogusega. Suusüstale koputades tuleb eemaldada õhumullid, veendudes samas, et süstlasse on tõmmatud õige kogus vedelikku. Suusüstlas olev vedelik tuleb alla neelata või kinnitada suusüstal gastrostoomi või nasogastraalsondi külge. Kõigi ühe ööpäeva jooksul manustatavate annuste jaoks tuleb kasutada sama suusüstalt. Suusüstalt tuleb annustamiste vahel hoida puhta ja kuivana. Suusüstalt ei tohi loputada ööpäevaste annuste vahel, kuna vesi lõhustab glütseroolfenüülbutüraati. Pudel tuleb pärast kasutamist kindlalt sulgeda. Pärast ööpäeva viimast annust tuleb suusüstal ära visata.

Patsientidele, kes ei ole võimelised ravimit suu kaudu võtma, võib RAVICTI't manustada ka CE-märgistusega meditsiinilise taseme silikoonist nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu.

Lisateavet manustamisviisi ning sobivus-/stabiilsusuuringute kohta vt lõik 6.6.

Ettevalmistused manustamiseks nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu

In vitro uuringud, milles hinnati nasogastraal-, nasointestinaalsondi või gastrostoomi kaudu manustatud koguanuse saagise protsenti, näitasid, et annuse saagise protsent oli annuste puhul, mis jäid ≥ 1 ml, $> 99\%$, ja 0,5 ml annuste puhul 70%. Patsiendid, kes suudavad vedelikke neelata, peavad RAVICTI't võtma suu kaudu, isegi kui neile on paigaldatud nasogastraalsond ja/või gastrostoom.

Patsientide puhul, kes vedelikke neelata ei suuda, võib RAVICTI manustamiseks kasutada nasogastraalsondi või gastrostoomi järgmiselt.

- Võtta suusüstlaga pudelist ettenähtud annus RAVICTI't.
- Seejärel asetada suusüstla ots gastrostoomi/ nasogastraalsondi otsale.
- Manustada RAVICTI voolikusse, vajutades suusüstla kolbi.
- Loputada üks kord 10 ml vee või füsioloogilise lahusega ning lasta loputusvedelikul pärast manustamist ära voolata.

Nasogastraalsondi, gastrostoomi või nasointestinaalsondi kaudu ei ole soovitatav manustada annust 0,5 ml või vähem, võttes arvesse annustamise vähest ravimisaagist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine suhtes.
- Ägeda hüperammoneemia ravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Isegi glütseroolfenüülbutüraadiga ravimise korral võib osal patsientidest tekkida äge hüperammoneemia, sh hüperammoneemiline entsefalopaatia.

Vähenenud fenüülbutüraadi imendumine pankrease puudulikkuse või soolestiku malabsorptsiooni korral

Pankrease eksokriinsed ensüümid hüdrolüüsivad glütseroolfenüülbutüraati peensooles, eraldades glütseroolist aktiivainet fenüülbutüraati. See protsess võimaldab fenüülbutüraati vereringesse absorbeerida. Pankrease ensüümide vähesus või puudumine või soolehaigus, mille tulemusena tekib rasvade malabsorptsioon, võib tekitada glütseroolfenüülbutüraadi ja/või fenüülbutüraadi seedimise vähenemise või puudumise ning plasma ammoniaagitaseme vähenenud kontrollimise. Pankrease puudulikkuse või soolestiku malabsorptsiooniga patsientidel tuleb ammoniaagitaset hoolikalt jälgida.

Neurotoksilisus

Intravenoosselt fenüüläädikhapet saavate vähipatsientide puhul on 499...1285 µg/ml fenüülatsetaadi tasemete korral teatatud pöörduvatest kliinilistest nähtudest, mis osutavad neurotoksilisusele (nt iiveldus, oksendamine, unisus). Uureatsükli häiretega patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes pole neid esinenud, ent seletamatu unisuse, segasus seisundi, iivelduse ja letargiaga patsientidel (eriti < 2-kuustel lastel), kelle ammoniaagitase on tavapärane või madal, võib eeldada kõrget fenüüläädikhappe taset.

Kui kõrge ammoniaagitaseme või teiste kaasuvate haiguste puudumisel esinevad oksendamine, iiveldus, peavalu, somnolentsus, segasus seisund või unisus, tuleb mõõta vereplasma fenüüläädikhappe taset ning vereplasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsütüülglutamiini suhet ning kaaluda glütseroolfenüülbutüraadi annuse vähendamist või tõsta annustamissagedust, kui fenüüläädikhappe tase on kõrgem kui 500 µg/ml ning plasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsütüülglutamiini suhe on üle 2,5.

Jälgimine ja laboratoorsed analüüsid

Ööpäevast annust tuleb individuaalselt kohandada vastavalt patsiendi hinnangulisele urea sünteesi võimele, kui see on olemas, aminohapete profiilile, valgutaluvusele ning igapäevasele valgukogusele dieedis, mis on vajalik kasvu ja arengu soodustamiseks. Asendamatute aminohapete ning hargneva ahelaga aminohapete normaalse taseme säilitamiseks võib olla vajalik võtta aminohappeid sisaldavaid toidulisandeid. Täiendav annuse kohandamine peab lähtuma vereplasma ammoniaagitaseme, glutamiini, uriini fenüülatsütüülglutamiini ja/või plasma fenüüläädikhappe ja fenüülatsütüülglutamiini taseme ning fenüüläädikhappe ja fenüülatsütüülglutamiini suhte jälgimise tulemustest (vt lõik 4.2).

Teiste ravimpreparaatide võimalik mõju ammoniaagi tasemele

Kortikosteroidid

Kortikosteroidide kasutamine võib põhjustada keha valkude lõhustumist ning vereplasma ammoniaagitaseme tõusu. Kui patsient kasutab samaaegselt kortikosteroide ja glütseroolfenüülbutüraati, tuleb jälgida hoolikalt ammoniaagi taset.

Valproehape ja haloperidool

Haloperidool ja valproehape võivad esile kutsuda hüperammoneemiat. Kui uureatsükli häiretega patsiendid vajavad valproehapet või haloperidooli, tuleb jälgida hoolikalt ammoniaagitaset.

Probenetsiid

Probenetsiid võib inhibeerida glütseroolfenüülbutüraadi metaboliitide, sh fenüülatsetüülglutamiini väljutamist neerude kaudu.

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Rasedus

RAVICTI't ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi glütseroolfenüülbutüraadiga, vt lõik 4.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Glütseroolfenüülbutüraati hüdrolüüsitakse seedetrakti lipaasi abil fenüülbutüraathappeks ja glütserooliks ning seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsient kasutab samaaegselt ravimpreparaate, mis teadaolevalt inhibeerivad lipaasi. Sellega võib kaasneda ravimite koostoimete suurenenud risk lipaasi inhibiitorite ja pankrease ensüümide asendusravimites sisalduva lipaasiga.

CYP2D6 isoensüümi võimalikku toimet ei ole võimalik välistada ning soovitatav on olla ettevaatlik patsientidega, kes võtavad ravimpreparaate, mis on CYP2D6 substraadid.

Glütseroolfenüülbutüraat ja/või selle metaboliidid fenüüläädikhape ja fenüülbutüraat on *in vivo* olnud ensüümi CYP3A4 nõrgad indutseerijad. *In vivo* kokkupuude glütseroolfenüülbutüraadiga vähendas ligikaudu 32% midasolaami süsteemset kontsentratsiooni ning suurendas midasolaami 1-hüdroksü metaboliidi kontsentratsiooni, mis näitab, et glütseroolfenüülbutüraadi annustamine püsikontsentratsioonil indutseerib CYP3A4. Võimalik on glütseroolfenüülbutüraadi kui CYP3A4 indutseerija koostoime eeskätt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimitega. Seetõttu ei ole võimalik pärast glütseroolfenüülbutüraadiga koosmanustamist tagada selle ensüümi substraatideks olevate teatud ravimpreparaatide, sh teatud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite täielikku ravitoimet ja/või metaboliitide taset.

Teised ravimpreparaadid, näiteks kortikosteroidid, valproehape, haloperidool ja probenetsiid, võivad ammoniaagitaset mõjutada, vt lõik 4.4.

Glütseroolfenüülbutüraadi toimeid tsütokroom P450 isoensüümile (CYP) 2C9 ja potentsiaalseid koostoimeid tselekoksibiga on inimestel uuritud, kuid tõendeid koostoimete kohta ei ole täheldatud.

Glütseroolfenüülbutüraadi toimet teistele CYP isoensüümidele ei ole inimestel uuritud ning seda ei ole võimalik välistada.

Sobivusuuringud on näidanud glütseroolfenüülbutüraadi keemilist ja füüsilist stabiilsust kasutamisel järgmiste toitude ja toidulisandite korral: õunakaste, ketšup, kõrvitsapüree ning viis ravimsegu (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree ja Citrulline), mida ureatsükli häiretega patsiendid sageli kasutavad (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

RAVICTI't kasutavad fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3).

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Glütseroolfenüülbutüraadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Glütseroolfenüülbutüraati ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, v.a juhud, kus naise kliiniline seisund nõuab ravi glütseroolfenüülbutüraadiga (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas glütseroolfenüülbutüraat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine glütseroolfenüülbutüraadiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Glütseroolfenüülbutüraat ei avaldanud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele ega reproduktiivfunktsioonile (vt lõik 5.3). Andmed fertiilsuse kohta inimesel puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

RAVICTI mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna ravi glütseroolfenüülbutüraadiga võib tekitada pearinglust (vt lõik 4.8). Patsiendid ei tohi nende kõrvaltoimete tekkimise korral juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamine põhines ravimi kasutamisel ureatsükli häiretega 114 patsiendil (65 täiskasvanut ja 49 last vanuses 2 kuud kuni 17 aastat), kellel esines karbamoüülfosfaadi süntaas I, ornitiini transkarbamülaasi, arginiinsuktsinaadi süntetaasi, arginiinsuktsinaadi lüaasi, arginaas I, CITRIN-i ja ornitiini translokaasi puudulikkus, läbi viidud 4 lühiajalisel ja 3 pikaajalisel kliinilisel uuringul, milles 90 patsienti osales 12 kuud (mediaanne ekspositsioon = 51 nädalat).

Ravi alguses võivad esineda kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus ja/või peavalu; need reaktsioonid kaovad tavaliselt paari päevaga ka ravi jätkamisel. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (> 5%) glütseroolfenüülbutüraadiga ravi ajal olid kõhulahtisus, kõhugaasid ja peavalu (kõik 8,8%), söögiisu vähenemine (7,0%), oksendamine (6,1%) ning väsimus, iiveldus ja naha ebatavaline lõhn (kõik 5,3%).

Täiendavaid kõrvaltoimeid on hinnatud kliinilises uuringus, milles osales 16 ureatsükli häirega patsienti, kelle vanus oli alla kahe elukuu. Ravimi ekspositsiooni mediaan oli 10 kuud (vahemikus 2 kuni 20 kuud).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse määratlus on järgmine: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Kõik kõrvaltoimed, millest teatati vaid ühel patsiendil, arvestati aeg-ajalt esinevate kõrvaltoimete kategooriasse. Uureatsükli häiretega populatsiooni vähesuse tõttu ning arvestades ravimpreparaadi ohutuse populatsiooni andmebaasi väiksust ($N = 114$), ei ole harva või väga harva esinevate kõrvaltoimete sagedus teada.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Seedetrakti viirusinfektsioon
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine, söögiisu suurenemine
	Aeg-ajalt	Hüpoalbumineemia, hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Toidust hoidumine
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu, treemor
	Aeg-ajalt	Düsgeusia, letargia, paresteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, unisus, kõnehäire
	Aeg-ajalt	Segasusseisund, masendusmeeleolu
Südame häired	Aeg-ajalt	Ventrikulaarne arütmia
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düsfoonia, epistaksis, ninakinnisus, orofarüingeaalne valu, kurguärritus
Seedetrakti häired	Sage	Kõhugaasid, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, düspepsia, kõhupuhitus, kõhukinnisus, ebamugavustunne suus, öökimine
	Aeg-ajalt	Ebamugavustunne kõhus, ebataoline väljaheide, suukuivus, röhitsemine, pakiline roojamisvajadus, valu ülakõhus ja/või valu alakõhus, valulik roojamine, steatorröa, stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Sapipõie valu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Ebatavaline naha lõhn, akne
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, hüperhidroos, sügelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Seljavaalu, liigeste paistetus, lihasspasmid, käte-jalgade valu, kukekannus
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Põievalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Metrorraagia
	Aeg-ajalt	Amenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, perifeerne turse
	Aeg-ajalt	Nälg, püreksia

Uuringud	Sage	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, anioonide vahe suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, D-vitamiini taseme vähenemine
	Aeg-ajalt	Vere kaaliumisisalduse suurenemine, vere triglütseriidide taseme tõus, ebatavaline leid elektrokardiogrammis, madala tihedusega lipoproteiinide sisalduse suurenemine, protrombiiniaja pikenemine, vere valgeliblede arvu suurenemine, kaalutõus, kaalulangus

Lapsed

Pikaajalise ravi käigus glütseroolfenüülbutüraadiga esines lastel täiskasvanutest sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: ülakõhu valu (3 last 49-st [6,1%] *versus* 1 täiskasvanu 51-st [2,0%] ja anioonide vahe suurenemine (2 last 49-st [4,1%] *versus* 0 täiskasvanut 51-st [0%]).

Pikaajalises (24-kuulises) kontrollrühmata avatud kliinilises lisauuringus hinnati RAVICTI ohutust 16 uureatsükli häirega patsiendil vanuses alla kahe kuu ja 10 uureatsükli häirega lapsel vanuses kaks kuud kuni kaks aastat. Ekspositsiooni mediaan oli 10 kuud (vahemik 2 kuni 20 kuud) ja kahe kuu kuni kaheaastastel lastel oli ekspositsiooni mediaan 9 kuud (vahemik 0,2 kuni 20,3 kuud). Allpool on kõrvaltoimete kokkuvõte.

Tabel 2. Kõrvaltoimed alla kahe kuu vanustel patsientidel

Organsüsteemi klass Eelistermin	Kokku (N = 16)
Vere- ja lümfisüsteemi häired	2 (12,5%)
Aneemia	1 (6,3%)
Trombotsütoos	1 (6,3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	1 (6,3%)
Hüpofaagia	1 (6,3%)
Seedetrakti häired	3 (18,8%)
Kõhulahtisus	2 (12,5%)
Kõhukinnisus	1 (6,3%)
Kõhupuhitus	1 (6,3%)
Gastroösofageaalne reflukshaigus	1 (6,3%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	3 (18,8%)
Lööve	3 (18,8%)
Uuringud	4 (25%)
Aminohapete sisalduse vähenemine	1 (6,3%)
Gamma-glutamültransferaasi sisalduse suurenemine	1 (6,3%)
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	1 (6,3%)
Transamiinide sisalduse suurenemine	1 (6,3%)

Tabel 3. Kõrvaltoimed kahe kuu kuni kahe aasta vanustel patsientidel

Organsüsteemi klass Eelistermin	Kokku (N = 10)
Seedetrakti häired	2 (20%)
Kõhukinnisus	1 (10%)
Kõhulahtisus	1 (10%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	2 (20%)

Ekseem	1 (10%)
Haprad küüned	1 (10%)
Lööve	1 (10%)

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Glütseroolfenüülbutüraadi aktiivne metaboliit fenüülatseethape on seotud neurotoksilisuse nähtude ja sümptomitega (nt lõik 4.4) ning see võib üleannuse saanud patsientides akumulieruda.

Üleannustamise korral tuleb katkestada ravimi manustamine ja jälgida patsienti kõigi nähtude ja sümptomite või kõrvaltoimete esinemise suhtes.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained ATC-kood: A16AX09

Toimemehhanism

Glütseroolfenüülbutüraat on lämmastikku siduv ravimpreparaat. See on triglütseriid, mis sisaldab 3 fenüülvõihappe molekuli, mis on seotud glütserooli selgrooga.

Uureatsükli häired on pärilikud haigused, mille puhul pole kehas piisavalt ensüüme või transportereid, mis on vajalikud urea sünteesimiseks ammoniaagist (NH_3 , NH_4^+). Nende ensüümide või transporterite puudumisel koguneb haigestunud patsientide verre ja ajju toksilises koguses ammoniaaki. Glütseroolfenüülbutüraati hüdrolyüsitakse pankrease lipaasi abil, et saada fenüülvõihape, mis teisendatakse beetaoksüdatsiooni teel fenüüläädikhappeks, mis on glütseroolfenüülbutüraadi aktiivne toimeaine. Fenüüläädikhape konjugeerub maksas ja neerudes atsetüülimise teel glutamiiniga (mis sisaldab 2 lämmastikumolekuli) ja moodustab fenüülatsetüülglutamiini, mis eritub neerude teel. Molekulaarsel tasandil sisaldab fenüülatsetüülglutamiin, nagu ureagi, 2 lämmastikumooli ja moodustab alternatiivse tee jääklämmastiku eritumiseks.

Farmakodünaamilised toimed

Farmakoloogilised toimed

Naatriumfenüülbutüraadilt glütseroolfenüülbutüraadi kasutamisele üle läinud patsientidega läbi viidud uuringute tulemuste koondanalüüsist nähtus, et glütseroolfenüülbutüraatravi ja naatriumfenüülbutüraatravi ajal oli patsientide ammoniaagi $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ vastavalt 774,11 ja 991,19 [(mikromooli/l)*h] (n = 80, geomeetriliste keskmiste suhe 0,84; 95% usaldusintervallid 0,740; 0,949).

Südame elektrofüsioloogia

Korduva annuse glütseroolfenüülbutüraadi 13,2 g ööpäevas ja 19,8 g ööpäevas (ligikaudu 69% ja 104% maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest) toimet QTc-intervallile hinnati randomiseeritud, platseebo- ja aktiivse kontrolliga (moksifloksatsiin 400 mg) nelja ravirühmaga ristuvuuringus, mis hõlmas 57 tervet uuritavat. Platseeboga kohandatud ja baastaseme suhtes korrigeeritud QTc ühepoolse 95% usaldusintervalli suurim ülempiir oli glütseroolfenüülbutüraadi puhul vastavalt individuaalsele korrigeerimismeetodile (QTcI) alla 10 ms, näidates, et glütseroolfenüülbutüraadil ei ole QT/QTc-d pikendavat toimet. Analüüsi tundlikkust kinnitas QTc oluline pikenemine positiivse kontrollravimi moksifloksatsiini kasutamisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud uureatsükli häiretega täiskasvanud patsientidel

Aktiivse kontrollrühmaga 4-nädalane samaväärsust tõestav pimendatud ristuvuuring (1. uuring)
Randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse kontrollrühmaga, samaväärsust tõestavas ristuvuuringus (1. uuring) võrreldi glütseroolfenüülbutüraadi ja naatriumfenüülbutüraadi samaväärseid annuseid, hinnates 24 tunni venoosseid ammoniaagitasemeid uureatsükli häiretega patsientidel, kes said enne uuringusse kaasamist uureatsükli häirete piiramiseks naatriumfenüülbutüraati. Patsientidel pidi olema uureatsükli häirete diagnoos, mis hõlmas karbamoöülfosfaadi süntaas I, ornitiini transkarbamülaasi või arginiinsuktsinaadi süntetaasi puudulikkust, mida kinnitas kas ensümaatiline, biokeemiline või geneetiline analüüs. Patsientidel ei võinud uuringusse kaasamisel esineda hüperammoneemia kliinilist leidu ning neil ei olnud lubatud võtta ravimpreparaate, mis teadaolevalt tõstavad ammoniaagitaset (nt valproaat), suurendavad valkude katabolismi (nt kortikosteroidid) või muudavad oluliselt neerukliirensit (nt probenetsiid).

Glütseroolfenüülbutüraat oli naatriumfenüülbutüraadiga 24 tunni ammoniaagi AUC-d arvestades samaväärne. Selles analüüsis hinnati 44 patsienti. Venosse ammoniaagi taseme keskmine 24 tunni AUC oli stabiilsel annustamisel glütseroolfenüülbutüraadi ja naatriumfenüülbutüraadi korral vastavalt 866 mikromooli/l*h ja 977 mikromooli/l*h ($n = 44$, geomeetriliste keskmiste suhe 0,91; 95% usaldusintervallid 0,799; 1,034).

Kooskõlas plasma ammoniaagitasemega oli vere glutamiinitase glütseroolfenüülbutüraadiga ravi ajal naatriumfenüülbutüraadiga raviga võrreldes igas ristuvuuringu ravirühmas madalam ($44,3 \pm 154,43$ mikromooli/l pärast glütseroolfenüülbutüraati võrreldes NaPBA-ga; $p = 0,064$, paaris t -test; $p = 0,048$, Wilcoxon test).

Avatud ja kontrollrühmata jätku-uuring täiskasvanutega

Igakuise ammoniaagi kontrollimise ja hüperammoneemilise kriisi hindamiseks 12-kuulise perioodi vältel viidi läbi pikaajaline (12 kuud) kontrollrühmata avatud uuring (2. uuring). Uuringusse kaasati 51 täiskasvanud patsienti, kellel oli kas karbamoöülfosfaadi süntaas I, ornitiini transkarbamülaasi, arginiinsuktsinaadi süntetaasi, arginiinsuktsinaadi lüaasi, arginaas I, CITRIN-i ja ornitiini translokaasi puudulikkus, ning kõik peale 6 patsiendi olid naatriumfenüülbutüraadilt üle viidud samaväärses annuses glütseroolfenüülbutüraadi kasutamisele. Igakuiselt jälgiti venoosset ammoniaagitaset. 2. uuringus osalevate täiskasvanute keskmine tühja kõhuga mõõdetud venoosne ammoniaagitaset jäi pikaajalise glütseroolfenüülbutüraadiga ravi vältel normi piiresse (vahemik: 6...30 mikromooli/l). 51-st 2. uuringus osalenud täiskasvanust esines glütseroolfenüülbutüraadiga ravi vältel 7 patsiendil (14%) kokku 10 hüperammoneemilist kriisi võrreldes 9 patsiendiga (18%), kellel oli esinenud kokku 15 kriisi 12 kuu vältel enne uuringusse kaasamist, mille vältel neid raviti naatriumfenüülbutüraadiga.

Lapsed

Kliinilised uuringud uureatsükli häiretega lastega

Glütseroolfenüülbutüraadi tõhusust ornitiini transkarbamülaasi, arginiinsuktsinaadi süntetaasi, arginiinsuktsinaadi lüaasi ja arginaas I puudulikkusega lastel vanuses 2 kuud kuni 17 aastat hinnati 2 fikseeritud jadaga avatud uuringus, milles naatriumfenüülbutüraadilt mindi üle glütseroolfenüülbutüraadi samaväärse annuse kasutamisele (3. ja 4. uuring). 3. uuring kestis 14 päeva ning 4. uuring kestis 10 päeva.

Tehti kindlaks, et glütseroolfenüülbutüraat ei ole naatriumfenüülbutüraadiga võrreldes halvem, arvestades mõlemas lastel läbiviidud uuringus tuvastatud ammoniaagitaset kontrollivat toimet. Lastega läbiviidud lühiajaliste uuringute (3. ja 4. uuring) tulemuste koondanalüüsist nähtus, et pärast glütseroolfenüülbutüraadile üleminekut oli plasma ammoniaagitaset oluliselt madalam; ammoniaagi AUC_{0-24h} oli glütseroolfenüülbutüraadiga ravi ja naatriumfenüülbutüraadiga ravi ajal vastavalt 626,79 ja 871,72 (mikromooli/l)*h ($n = 26$, geomeetriliste keskmiste suhtarv 0,79; 95% usaldusintervallid 0,647; 0,955).

Vere keskmine glutamiinitase pärast glütseroolfenüülbutüraadiga ravi oli naatriumfenüülbutüraadiga raviga võrreldes mitteoluliselt madalam $-45,2 \pm 142,94$ mikromooli/l ($p = 0,135$, paaris t -test; $p = 0,114$, Wilcoxon test).

Avatud ja kontrollrühmata jätku-uuringud lastega

Igakaise ammoniaagi kontrollimise ja hüperammoneemilise kriisi hindamiseks 12 kuu vältel viidi läbi kolm pikaajalist (12 kuud) kontrollrühmata avatud uuringut (2. uuring, mis hõlmas ka täiskasvanuid, ja 3. ja 4. uuringu jätku-uuringud). Uuringusse kaasati kokku 49 last vanuses 2 kuud kuni 17 aastat, kellel oli ornitiini transkarbamülaasi, arginiinsuktsinaadi süntetaasi, arginiinsuktsinaadi lüaasi ja arginaas I puudulikkus, ning kõik peale ühe olid naatriumfenüülbutüraadilt üle viidud glütseroolfenüülbutüraadi kasutamisele. Keskmine tühja kõhuga mõõdetud venoosne ammoniaagitase jäi pikaajalise glütseroolfenüülbutüraadiga ravi vältel normi piiresse (vahemik: 17...25 mikromooli/l). 49-st jätku-uuringutes osalenud lapsest esines glütseroolfenüülbutüraadiga ravi vältel 12 patsiendil (25%) kokku 17 hüperammoneemilist kriisi võrreldes 21 patsiendiga (43%), kellel esines kokku 38 kriisi 12 kuu vältel enne uuringusse kaasamist, mil neid raviti naatriumfenüülbutüraadiga.

Ammoniaagisisalduse kontrollimise hindamiseks korraldati ureatsükli häiretega lastel avatud pikaajaline uuring (5. uuring). Uuringusse kaasati kokku 45 last vanusevahemikus 1...17 aastat; kõigil olid ureatsükli häired, kõik olid osalenud 2. uuringus kuni selle lõpetamiseni ning 3. ja 4. uuringu ohutuse jätku-uuringutes. Uuringus osalemine kestis 0,2...5,9 aastat. Ammoniaagisisaldust venoosses veres jälgiti vähemalt iga 6 kuu järel. 5. uuringus osalenud lastel, keda raviti pikaajaliselt (24 kuud) glütseroolfenüülbutüraadiga (annusevahemik 15...25 mikromooli/l), oli venoosse vere keskmine ammoniaagisisaldus normi piires. Glütseroolfenüülbutüraadiga avatud ravi saanud 45 patsiendist 11-l (24%) teatati kokku 22 hüperammoneemilise kriisi juhtumit.

Pikaajalises (24-kuulises) kontrollrühmata avatud kliinilises lisauuringus hinnati RAVICTI ohutust 16 ureatsükli häirega patsiendil vanuses alla kahe elukuu ja 10 ureatsükli häirega lapsel vanuses kaks kuud kuni kaks aastat.

Uuring alla kahe kuu vanustel lastel

Pikaajalises (24-kuulises) kontrollrühmata avatud uuringus osales kokku 16 ureatsükli häirega patsienti vanuses alla kahe kuu, kellest 10 patsienti viidi naatriumfenüülbutüraadilt üle RAVICTI'le. Kolm patsienti ei olnud varem ravi saanud ja veel kolmel patsiendil lõpetati järk-järgult naatriumbensoaadi ja naatriumfenüülatsetaadi intravenoosne manustamine ravi alustamisel RAVICTI'ga. Kõik patsiendid viidi edukalt üle ravile RAVICTI'ga kolme päeva jooksul, mil eduka üleminekuna määratleti hüperammoneemia nähtude ja sümptomite puudumist ning venoosse ammoniaagi väärtust alla 100 mikromooli/l. Pikaajalise ravi ajal glütseroolfenüülbutüraadiga (vahemik 35-94 mikromooli/l) olid normaliseeritud venoosse ammoniaagi väärtused alla 2 kuu vanustel lastel normi piirides.

Hüperammoneemiat registreeriti 5 (50%) osalejal, kelle vanus oli alla 1 kuu (kõik rasked, kuid mitte surmaga lõppenud) ja 1 osalejal (16,7%) vanuses 1...2 kuud (mitte raske), mis on kooskõlas raskete haigusjuhtude esinemisega, mida on diagnoositud vastsündinu perioodi ajal. Neljal lapsel viiest, kelle vanus oli alla 1 kuu, kuulusid võimalike riskifaktorite hulka nakkuslikud jäägid, hüperammoneemiline kriis algtasemel ja annuse ärajäämine. Teise kahe patsiendi puhul (1 vanuses < 1 kuu, 1 vanuses 1...2 kuud) ei esinenud ühtegi jääki ega puuduvat annust. Annuse kohandamine viidi läbi kolmel lapsel vanuses alla 1 kuu.

Uuring kahe kuu ja alla kahe aasta vanustel lastel

Pikaajalises (24-kuulises) kontrollrühmata avatud uuringus osales kokku 10 ureatsükli häirega last vanuses kaks kuud kuni kaks aastat, kellest kuus patsienti viidi naatriumfenüülbutüraadilt üle RAVICTI'le ja üks patsiendi viidi üle naatriumfenüülbutüraadilt ja naatriumbensoaadilt. Kaks patsienti ei olnud varem ravi saanud ja veel ühel patsiendil lõpetati ravi RAVICTI'ga alustamisel järk-järguliselt naatriumbensoaadi ja naatriumfenüülatsetaadi intravenoosse manustamisega.

Üheksa patsienti viidi edukalt üle ravile RAVICTI'ga nelja päeva jooksul, millele järgnes kolm jälgimispäeva ja kokku seega seitse päeva, mille puhul määratleti eduka üleminekuna hüperammoneemia nähtude ja sümptomite puudumine ning venoosse ammoniaagi väärtuste jäämine alla 100 mikromooli/l. Veel ühel patsiendil tekkis 3. manustamispäeval hüperammoneemia ja tal esinesid kirurgilised tüsistused (sooleperforatsioon ja peritoniit), millele järgnes tühisoolde toru paigaldamine 4. päeval. Sellel patsiendil tekkis 6. päeval hüperammoneemiline kriis ja patsient suri ravimiga mitteseotud peritoniidist tingitud sepsise tõttu. Kuigi kahel patsiendil olid 7. päeval ammoniaagi väärtused vastavalt 150 mikromooli/l ja 111 mikromooli/l, ei esinenud kummalgi hüperammoneemiaga seotud nähtusid ja sümptomeid.

Kolmel patsiendil registreeriti seitse hüperammoneemilist kriisi, mis tehti kindlaks venoosse ammoniaagi suurenenud sisaldusest põhjustatud hüperammoneemia nähtude ja sümptomite (sh sage oksendamine, iiveldus, peavalu, letargia, ärrituvus, võitlushimu ja/või unisus) abil ja mis vajasis meditsiinilist sekkumist. Hüperammoneemilised kriisid väljendusid oksendamise, ülemiste hingamisteede infektsiooni, gastroenteriidi, toiduenergia vähenenud tarbimise kaudu või kindlaks tegemata tunnustena (3 juhtu). Lisaks oli veel üks patsient, kellel esines üks venoosse ammoniaagi tase, mis ületas 100 mikromooli/l ja mis ei olnud seotud hüperammoneemilise kriisiga.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte kohta vt lõik 4.8.

Olemasoleva neuroloogilise kahjustuse pöördumine on ravijärgselt ebatõenäoline ning teatud patsientidel võib neuroloogilise seisundi halvenemine jätkuda.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

RAVICTI on PBA eelravim. Suukaudsel manustamisel vabaneb fenüülbutüraat glütserooli selgroolt seedetraktis pankrease lipaaside toimet. Glütseroolfenüülbutüraadist saadud fenüülbutüraat teisendatakse seejärel β -oksüdatsiooni toimet fenüüläädikhappeks.

Tervetel tühja kõhuga täiskasvanud uuritavatel, kes said ühekordselt suu kaudu $2,9 \text{ ml/m}^2$ glütseroolfenüülbutüraati, tekkis plasma fenüülbutüraadi, fenüüläädikhappe ja fenüülsetüülglutamiini tippase vastavalt 2 tunni, 4 tunni ja 4 tunni pärast. Glütseroolfenüülbutüraadi ühe annuse manustamisel olid vereplasma fenüülbutüraadi kontsentratsioonid esimesel annustamisjärgsel proovihetkel (0,25 h) mõõdetavad 15 patsiendil 22-st. Fenüülbutüraadi, fenüüläädikhappe ja fenüülsetüülglutamiini keskmine maksimumkontsentratsioon ($C_{\max}$) oli vastavalt $37,0 \text{ mikrogrammi/ml}$, $14,9 \text{ mikrogrammi/ml}$ ning $30,2 \text{ mikrogrammi/ml}$. Tervetel uuritavatel ei tuvastatud plasmas tervet glütseroolfenüülbutüraati.

Tervetel uuritavatel suurenes fenüülbutüraadi, fenüüläädikhappe ja fenüülsetüülglutamiini süsteemne kokkupuude annusest sõltuvalt. Pärast 4 ml glütseroolfenüülbutüraadi manustamist 3 päeva jooksul (3 korda ööpäevas) olid keskmine fenüülbutüraadi $C_{\max}$ ja AUC vastavalt $66 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ja $930 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja fenüüläädikhappel vastavalt $28 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ja $942 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Samas uuringus oli pärast 6 ml glütseroolfenüülbutüraadi manustamist 3 päeva vältel fenüülbutüraadi keskmine $C_{\max}$ ja AUC $100 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ja $1400 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ning fenüüläädikhappel $65 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ja $2064 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Täiskasvanud ureatsükli häiretega patsientidel, kes said mitu annust glütseroolfenüülbutüraati, tekkis fenüülbutüraadi, fenüüläädikhappe ja fenüülsetüülglutamiini stabiilse annuse maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max, \text{ss}}$) vastavalt 8, 12 ja 10 tundi pärast ööpäeva esimest annust. Uureatsükli häiretega patsientidel ei tuvastatud plasmas glütseroolfenüülbutüraati muutumatul kujul.

Populatsiooni farmakokineetika mudel ja annustamise simulatsioonid näitavad, et fenüülbutüraat, manustatuna suu kaudu kui glütseroolfenüülbutüraat, siseneb vereringesse ligikaudu 70...75% aeglasemalt võrreldes naatriumfenüülbutüraadiga, ja see näitab lisaks, et kehapindala on kõige olulisem ühismuutuja, mis fenüüläädikhappe kliirensi varieeruvust selgitab.

Jaotumine

In vitro oli inimese plasmavalgu siduvus ¹⁴C-märgistusega metaboliitidega 80,6% kuni 98,0% fenüülbutüraadi puhul (üle 1...250 µg/ml), ja 37,1% kuni 65,6% fenüüläädikhappe puhul (üle 5...500 µg/ml). Fenüülatssetüülglutamiini valgusiduvus oli 7...12% ning kontsentratsioonile toimet ei täheldatud.

Biotransformatsioon

Suukaudsel manustamisel hüdrolyüsivad pankrease lipaasid glütseroolfenüülbutüraati ning vabastavad fenüülbutüraadi. Fenüülbutüraat läbib β-oksüdatsiooni fenüüläädikhappeks, mis konjugeeritakse maksas ja neerudes koos glutamiiniga ensüümi fenüülatssetüül-CoA:

L-glutamiin-N-atsetüültransferaasi kaudu, moodustades fenüülatssetüülglutamiini. Fenüülatssetüülglutamiin eritub seejärel uriiniga.

Fenüüläädikhappe ja glutamiini konjugatsiooni küllastumisele fenüülatssetüülglutamiini moodustamiseks osutas fenüüläädikhappe ja fenüülatssetüülglutamiini suhte tõus vereplasmas annuse suurenedes ning maksakahjustuse raskusastme suurenedes.

Tervetel uuritavatel oli pärast 4 ml, 6 ml ja 9 ml manustamist 3 korda ööpäevas 3 päeva jooksul fenüüläädikhappe ja fenüülatssetüülglutamiini keskmine AUC_{0-23h} suhe vastavalt 1, 1,25 ja 1,6. Eraldi uuringus varieerusid maksakahjustusega (Childi-Pugh' B ja C) patsientidel fenüüläädikhappe ja fenüülatssetüülglutamiini keskmiste väärtuste suhted kõigil 6 ml ja 9 ml kaks korda ööpäevas annuse saanud patsientidel 0,96 kuni 1,28 ning 9 ml kaks korda ööpäevas saanud patsientidel 1,18...3,19.

In vitro uuringutes tuvastati lipaaside spetsiifilist aktiivsust glütseroolfenüülbutüraadi puhul järgmises kahanevas järjestuses: pankrease triglütseriidide lipaas, karboksüülestri lipaas ja pankrease lipaasseotud valk 2. Lisaks hüdrolyüsiti glütseroolfenüülbutüraati *in vitro* inimese vereplasma esteraasidega. Neis *in vitro* uuringutes ei andnud glütseroolfenüülbutüraadi täielik kadumine fenüülbutüraadi molekulaarset ekvivalenti, osutades mono- või bis-estrite metaboliitide tekkele. Mono- või bis-estrite teket ei ole inimestel uuritud.

Eritumine

Uureatsükli häiretega stabiilisel annusel patsientidel oli manustatud fenüülbutüraadi keskmine (standardhälve) osakaal, mis eritus fenüülatssetüülglutamiini kujul, ligikaudu 68,9% (17,2) täiskasvanutel ning 66,4% (23,9) lastel. Fenüülatssetüülhappe ja fenüülbutüraat esindasid vähetähtsaid kuseteede metaboliite, mis moodustasid < 1% manustatud fenüülbutüraadi annusest.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kliiniliselt kompenseeritud tsirroosi ja hepaatilise entsefalopaatiaga patsientidel (Childi-Pugh' B ja C) läbiviidud uuringus oli fenüüläädikhappe keskmine C_{max} 144 µg/ml (vahemik: 14...358 µg/ml) pärast ööpäevast 6 ml glütseroolfenüülbutüraadi annust kaks korda päevas, kuid fenüülatssetüülhappe C_{max} oli 292 µg/ml (vahemik: 57...655 µg/ml) pärast ööpäevast 9 ml glütseroolfenüülbutüraadi annust kaks korda ööpäevas. Fenüüläädikhappe ja fenüülatssetüülglutamiini keskmiste väärtuste suhe patsientidel, kes said 6 ml kaks korda ööpäevas, oli vahemikus 0,96...1,28 ja 9 ml kaks korda ööpäevas saanud patsientidel vahemikus 1,18...3,19. Pärast mitme annuse saamist seostus > 200 µg/l fenüüläädikhappe kontsentratsiooniga vereplasma fenüüläädikhappe ja fenüülatssetüülglutamiini suhe üle 2,5.

Need leiud kokku osutavad, et fenüüläädikhappe teisenemine fenüülatssetüülglutamiiniks võib olla raske maksakahjustusega patsientidel takistatud ning et vereplasma fenüüläädikhappe ja fenüülatssetüülglutamiini suhe > 2,5 näitab kõrgema fenüüläädikhappe taseme ohuga patsiente.

Neerukahjustus

Glütseroolfenüülbutüraadi farmakokineetikat neerupuudulikkusega, sh lõppfaasis neeruhaigusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole uuritud.

Sugu

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel tuvastati soolised erinevused kõigi metaboliitide osas, naistel on igal annusetasemel üldiselt kõiki metaboliite vereplasmas rohkem kui meestel. Tervetel naissoost vabatahtlikel oli pärast 4 ml ja 6 ml manustamist 3 korda ööpäevas 3 ööpäeva jooksul fenüüläädikhappe keskmine C_{max} vastavalt 51% ja 120% kõrgem kui meessoost vabatahtlikel. Annusega normaliseeritud keskmine AUC_{0-23h} oli naistel fenüüläädikhappe puhul 108% kõrgem kui meestel. Uureatsükli häiretega patsientidele tuleb annused määrata individuaalselt, sõltuvalt patsiendi spetsiifilistest ainevahetuse vajadustest ning patsiendi jääkensüümidest, soost olenemata.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetiline mudel ja annustamise simulatsioonid näitavad, et kehapindala on kõige olulisem ühismuutuja, mis selgitab fenüüläädikhappe kliirensi varieeruvust. Uureatsükli häiretega patsientidel vanuses ≤ 2 , 3 kuni 5, 6 kuni 11 ja 12 kuni 17 oli fenüüläädikhappe kliirens vastavalt 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h ja 24,4 l/h. Kuueteistkümnel uureatsükli häirega lapsel vanuses alla 2 kuu oli fenüüläädikhappe kliirens 3,8 l/h. Seitsmel lapsel vanuses 2 kuud kuni 2 aasta, kes said RAVICTI't kuni 12 kuud, ei tõusnud fenüüläädikhappe, fenüülbutüraadi ja fenüülsetüülglutamiini kontsentratsioonid raviperioodi vältel ning fenüüläädikhappe, fenüülbutüraadi ja fenüülsetüülglutamiini üldine mediaanne kontsentratsioon nendel patsientidel oli sarnane vanemate lapspatsientide rühmades täheldatuga.

Uureatsükli häirega patsientidel alates sünnist kuni 2 kuu vanuseni oli fenüüläädikhappe ja fenüülsetüülglutamiini keskmine maksimaalne kontsentratsioon kõrgem (keskmine: 1,65, vahemik 0,14...7,07) kui uureatsükli häiretega patsientidel vanuses 2 kuud kuni 2 aastat (keskmine 0,59, vahemik 0,17...1,21). Patsientidel vanuses alla 2 kuu ei täheldatud fenüüläädikhappe toksilisust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kantserogenees

Rottidel läbiviidud uuringutes põhjustas glütseroolfenüülbutüraat pankrease atsinaarrakulise adenoomi, kartsinoomi ning adenoomi-kartsinoomi kombineeritud esinemissageduse statistiliselt olulise tõusu nii isas- kui ka emasloomadel annustes, mis olid 4,7 ja 8,4 korda suuremad täiskasvanud patsiendi annusest (6,87 ml/m² ööpäevas, lähtuvalt fenüülbutüraadi ja fenüüläädikhappe kombineeritud AUC-st). Emastel rottidel tõusis ka järgmiste kasvajate esinemine: kilpnäärme follikulaarse raku adenoom, kartsinoom ja adenoomi-kartsinoomi kombinatsioon, neerupealiste korteksi kombineeritud adenoom või kartsinoom, emakakaela schwannoom, emaka endomeetriumi stromaalne polüüp ning kombineeritud polüüp või sarkoom.

Kahekümne kuue nädalases uuringus hiirtega ei olnud glütseroolfenüülbutüraat annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas tumorigeenne.

Glütseroolfenüülbutüraati on testitud mitmetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes, kus need ei näidanud genotoksilist toimet.

Fertiilsuse kahjustused

Glütseroolfenüülbutüraadil ei olnud kliinilistel kokkupuutetasemetel toimet isaste ega emaste rottide fertiilsusele ega reproduktiivfunktsioonile, ent suukaudsetel annustel, mis ületasid ligikaudu 7 korda täiskasvanud patsientide annuse, täheldati toksilist toimet nii emas- kui ka isasloomadele ning kasvas elujõuetute embrüote arv.

Arengu-uuringud

Glütseroolfenüülbutüraadi suukaudne manustamine rottidele ja küülikutele organogeneesi perioodil ei avaldanud mõju embrüo ja loote arengule annustes, mis ületasid vastavalt 2,7 ja 1,9 korda täiskasvanud patsientide annused. Rottidega läbi viidud uuringus, kus annused olid ligikaudu 6 korda suuremad kui täiskasvanud patsientide annused, täheldati fenüülbutüraadi ja fenüüläädikhappe kombineeritud AUC põhjal toksilisust emasloomale ning toimet embrüo-loote arengule, mis hõlmas loote kaalu vähenemist ja lisaroidete teket. Arenguhäireid ei täheldatud rottidel kuni 92 päeva pärast poegimist, kui ravimit oli suukaudselt manustatud tiinetele rottidele organogeneesi ja laktatsiooni ajal.

Uuringud loomade järglastega

Noorte rottidega läbiviidud uuringus, kus suukaudset annustamist alustati 2. päeval pärast sündi kuni küpsusele järgnenud paaritumise ja tiinuseni, oli terminaalne kehakaal isas- ja emasloomadel annusest sõltuvalt väiksem, vastavalt kuni 16% ja 12%. Fertiilsus (tiinete rottide arv) kahanes kuni 25%, kui annus ületas 2,6-kordselt täiskasvanud patsientide annuse. Täheldati ka embrüotoksilisust (resorptsioonide kasvu) ja pesakondade suuruse vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast pudeli esmakordset avamist tuleb ravimpreparaat ära kasutada 14 päeva jooksul ja seejärel pudel koos sisuga ära visata, isegi kui see ei ole tühi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev III tüüpi klaasist, integreeritud süstlasisestusosaga pudel suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) lapsekindla sulguriga.

Üks pudel sisaldab 25 ml vedelikku.

Pakendi suurus: karbis on 1 pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Patsientidele tuleb teada anda, et apteegis on saadaval CE-märgistusega suusüstlad, mis sobivad pudelis oleva süstlasisestusosaga ning mille mõõtmed vastavad ordineeritud annusele.

Iga päev tuleb kasutada üht suusüstalt. Suusüstalt ei tohi loputada ööpäevaste annuste vahel, kuna vesi lõhustab glütseroolfenüülbutüraati. Pärast ööpäeva viimast annust tuleb suusüstal ära visata.

Glütseroolfenüülbutüraadi keemiline sobivus meditsiinilisest silikoonist nasogastraalsondide, gastrostoomide ja nasointestinaalsondidega on tõestatud. *In vitro* uuringud, milles hinnati meditsiinilisest silikoonist nasogastraalsondide või gastrostoomi kaudu manustatud koguanuse saagise protsenti, näitasid, et annuse saagis oli > 99% annuste puhul, mis olid > 1 ml, ja 70% 0,5 ml annuste puhul. Seetõttu on nasogastraalsondi, nasointestinaalsondi ning gastrostoomi kasutamine soovitatav üksnes ≥ 1 ml annuste manustamiseks. Kui nasogastraalsondi, nasointestinaalsondi või gastrostoomi kaudu on vaja manustada 0,5 ml või väiksem annus, tuleb annuse määramisel arvestada ravimi madala saagisega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU71/15/1062/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. november 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25/08/2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Rootsi

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RAVICTI 1,1 g/ml suukaudne vedelik
glütseroolfenüülbutüraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 1,1 g glütseroolfenüülbutüraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne vedelik

1 pudel 25 ml-ga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne või gastrointestinaalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Kasutada 14 päeva jooksul alates avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1062/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RAVICTI

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RAVICTI 1,1 g/ml suukaudne vedelik
glütseroolfenüülbutüraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 1,1 g glütseroolfenüülbutüraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne vedelik
25 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne või gastrointestinaalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Kasutada 14 päeva jooksul alates avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1062/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

RAVICTI 1,1 g/ml suukaudne vedelik glütseroolfenüülbutüraat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RAVICTI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RAVICTI võtmist
3. Kuidas RAVICTI't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RAVICTI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RAVICTI ja milleks seda kasutatakse

RAVICTI sisaldab toimeainet glütseroolfenüülbutüraati, mida kasutatakse kuue ureatsükli häire raviks täiskasvanutel ning lastel. Ureatsükli häirete hulka kuuluvad teatud maksaensüümide, nagu karbamoüülfosfaadi süntetaasi I, ornitiini karbamoüültransferaasi, arginiinsuktsinaadi süntetaasi, arginiinsuktsinaadi lüaasi, arginaas I ja ornitiini translokaasi puudulikkus hüperammoneemia-hüperornitineemia-homotsitrullineemia sündroom.

Ravi RAVICTI'ga tuleb kombineerida spetsiaalse vähese valgusisaldusega dieediga ning mõnedel juhtudel tuleb kasutada toidulisandeid, nagu asendamatud aminohapped (aganiin, tsitrulliin, valguvabad kalorilisandid).

Teave ureatsükli häirete kohta

- Ureatsükli häirete korral ei suuda keha söödud valgust lämmastikku eemaldada.
- Tavaliselt muudab keha valgus oleva lisalämmastiku jääkaineks ammoniaagiks. Seejärel eemaldab maks ammoniaagi kehast nn ureatsükli abil.
- Ureatsükli häirete korral ei suuda keha toota piisavalt maksaensüüme lisalämmastiku eemaldamiseks.
- See tähendab, et ammoniaak koguneb kehasse. Kui ammoniaaki kehast ei eemaldata, võib see kahjustada aju ning põhjustada teadvuse kadu või koomat.
- Ureatsükli häired on harvaesinevad.

Kuidas RAVICTI toimib

RAVICTI aitab teie kehal eemaldada jääklämmastikku. See vähendab ammoniaagi taset teie kehas.

2. Mida on vaja teada enne RAVICTI võtmist

RAVICTI't ei tohi võtta

- kui olete glütseroolfenüülbutüraadi suhtes allergiline;
- kui teil on äge hüperammoneemia (suur ammooniasisaldus veres), mis nõuab kiiremat sekkumist (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui te ei ole kindel, kas ülalnimetatud käib teie kohta, pidage enne RAVICTI võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne RAVICTI võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil esineb neeru- või maksahäireid – RAVICTI't eemaldatakse kehast neerude ja maksa kaudu;
- kui teil on pankrease, mao või soolestiku häireid – nende organite kaudu toimub RAVICTI imendumine kehas.

Kui te ei tea (või ei ole kindel), kas mõni ülalnimetatutest käib teie kohta, pidage enne RAVICTI võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Teatud juhtudel, nt infektsioon või operatsioonijärgne periood, võib ammoniaagi tase tõusta hoolimata ravist selle ravimiga ning võib kahjustada aju (hüperammoneemiline entsefalopaatia).

Teistel juhtudel tõuseb ammoniaagi tase veres kiiresti. Sel juhul ei takista RAVICTI ammoniaagi taseme tõusu veres ohtlikult kõrgele tasemele.

Kõrge ammoniaagitase põhjustab iiveldust, oksendamist või segasusseisundit.

Teatage oma arstile või pöörduge kohe haiglasse, kui märkate mõnd nimetatud nähtu.

Teile sobiva annuse välja selgitamiseks ning selle õigsuse jätkuvaks kinnitamiseks peab arst laskma teha laboratoorseid analüüse.

Muud ravimid ja RAVICTI

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid, mis võivad olla vähem tõhusad, kui neid kasutatakse koos RAVICTI'iga. Kui võtate neid ravimeid, võite vajada regulaarseid vereanalüüse:

- midasolaam ja barbituraadid – kasutatakse rahustitena, unehäirete või epilepsia korral;
- rasestumisvastased vahendid.

Lisaks öelge oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid, kuna need võivad tõsta ammoniaagi sisaldust teie kehas või muuta RAVICTI toimet:

- kortikosteroidid – kasutatakse põletikuliste kehapiirkondade raviks;
- valproaat – epilepsiaravim;
- haloperidool – kasutatakse teatud psüühiliste häirete raviks;
- probenetsiid – kasutatakse vere kõrge kusi happetaseme korral, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia);
- lipaasi inhibiitorid (nt orlistaat) – kasutatakse rasvumise raviks;
- lipaas pankrease asendusravivis.

Kui te ei tea (või ei ole kindel), kas mõni ülalnimetatutest käib teie kohta, pidage enne RAVICTI võtmist nõu oma arstiga.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine

- Kui olete rase, rääkige sellest enne RAVICTI võtmist oma arstile. Kui rasestute RAVICTI võtmise ajal, rääkige sellest oma arstile. RAVICTI't ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna riski sünnimata lapsele ei saa välistada.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate RAVICTI'ga ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Arutage arstiga, milline on teie jaoks parim rasestumisvastane meetod.

- Kui plaanite imetada ravi ajal RAVICTI'ga, peate eelnevalt oma arstiga nõu pidama. Rinnaga toitmise katkestamine või RAVICTI'ga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades ravi kasu teile ja imetamise kasu lapsele. See on vajalik, kuna RAVICTI võib imenduda rinnapiima ja riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

RAVICTI võib mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. RAVICTI võtmine võib tekitada pearinglust või peavalu. Kui teil tekivad need kõrvaltoimed, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

3. Kuidas RAVICTI't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal RAVICTI'iga peate järgima spetsiaalset vähese valgusisaldusega dieeti.

- Dieedi töötavad teie jaoks välja arst ja toitumishõustaja.
- Dieedist tuleb hoolikalt kinni pidada.
- Vajalikuks võib osutuda aminohappeid sisaldavate toidulisandite võtmine.
- Ravi ja dieedi järgimine võivad olla vajalikud kogu elu vältel, välja arvatud õnnestunud maksatransplantatsiooni korral.

Kui palju võtta

Teie arst ütleb teile, kui palju RAVICTI't peate iga päev võtma.

- Teie ööpäevane annus sõltub teie keha suurusest ja kehakaalust, valgu kogusest teie dieedis ning teie üldisest uureatsükli häire seisundist.
- Teie arst võib teile määrata väiksema annuse, kui teil on neeru- või maksahäireid.
- Peate andma regulaarseid vereproove, et arst saaks teile õige annuse määrata.
- Teie arst võib anda teile juhise võtta RAVICTI't rohkem kui 3 korda ööpäevas. Väikelastel võib see olla 4 kuni 6 korda ööpäevas. Iga annuse vahele peab jääma vähemalt 3 tundi.

Kuidas seda ravimit võtta

Teie arst ütleb teile, kuidas RAVICTI suukaudset vedelikku võtta. Seda võib teha järgmistel viisidel:

- suu kaudu;
- läbi vooliku, mis läheb läbi teie kõhu makku (nimetatakse gastrostoomiks);
- läbi vooliku, mis läheb läbi teie nina makku (nimetatakse nasogastraalsondiks).

Võtke RAVICTI't suukaudu, kui arst ei ole öelnud teisiti.

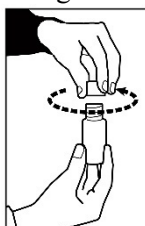
RAVICTI koos toiduga

Võtke RAVICTI't söögi ajal või kohe pärast sööki. Väikelastele tuleb ravimit anda söögi ajal või kohe pärast toitmist.

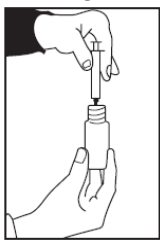
Annuse mõõtmine

- Kasutage annuse mõõtmiseks suusüstalt.
- Saate koos RAVICTI pudeliga suusüstla RAVICTI õige koguse manustamiseks.

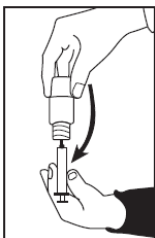
1. Avage RAVICTI pudel, vajutades korgile ja keerates seda vasakule.



2. Sisestage suusüstla ots pudelisse integreeritud süstlasisestusossa.

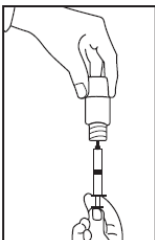


3. Keerake pudel alaspidi, hoides suusüstalt adapteris.



4. Tõmmates kolbi tagasi kuni suusüstla täitumiseni, täitke suusüstal RAVICTI'iga koguses, mille arst on teile määranud.

- Märkus. Võimalusel kasutage selles suuruses suusüstalt, mis on kõige lähem soovitatavale annusele (kuid mitte sellest väiksem) (näiteks kui annus on 0,8 ml, kasutage 1 ml suusüstalt).



5. Koputage suusüstalt, et eemaldada õhumullid, veendudes, et olete süstlasse tõmmanud õige koguse vedelikku.



6. Neelake vedelik suusüstlast või kinnitage suusüstal gastrostoomi või nasogastraalsondi külge.



7. **Tähtis märkus!** Ärge lisage vett ega segage RAVICTI't suure koguse vedeliku, nagu vee või mahlaga, sest RAVICTI on raskem kui enamik vedelikke. RAVICTI segamisel suure koguse vedelikuga ei pruugi te saada täielikku annust.
8. RAVICTI't võib lisada väikesele kogusele pehmele toidule, nt ketšupile, ravisegudele, õunapüreele või kõrvitsapüreele.
9. Kui suusüstla maht on väiksem kui ettenähtud annus, peate täisannuse saamiseks nimetatud samme kordama. Kõigi ühe ööpäeva jooksul manustatavate annuste võtmiseks tuleb kasutada sama suusüstalt.
10. Pärast täisannuse võtmist jooge vett, et ravim ei jääks teile suhu, või loputage gastrostoomi või nasogastraalsondi 10 ml veega, kasutades uut suusüstalt. Süstalt, mida on kasutatud gastrostoomi või nasogastraalsondi loputamiseks, ei tohi kasutada RAVICTI annuse väljamõõtmiseks, sest ravim ei tohi veega kokku puutuda.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- kõhupuhitus või -valu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõrvetised, gaasid, oksendamine, iiveldus, valu suus, öökimine;
- käte või jalgade paistetus, väsimus;
- pearinglus, peavalu või värinad;
- söögiisu vähenemine või suurenemine, teatud toitudest hoidumine;
- veritsus menstruatsiooniperioodide vahel, akne, ebatavaline naha lõhn;
- analüüsid näitavad maksaensüümide taseme tõusu, soolade tasakaalustamatust veres, vere valgeliblede (lümfotsüütide) vähesust või D-vitamiini vähest taset.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- suukuivus;
- rõhitised, valu või ebamugavustunne kõhus, väljaheite muutumine, nt õliseks, pakiline roojamisvajadus, valud roojamisel, suu ja huulte põletik;
- näljatunne;
- kehatemperatuuri tõus;
- kuumahood;
- sapipõievalu;
- põievalu;
- seljavalu, liigeste paistetus, lihasspasmid, valu kätes ja jalgades, kannavalu;
- soolestiku viirusinfektsioon;
- torkimistunne, rahutustunne, unisus, uimasus, kõnehäired, segasusseisund, masendus, maitsetunde muutus;
- menstruatsioonide lõppemine või ebaregulaarsus;
- häälehäire, ninaverejooksud, ninakinnisus, kurguvalu;
- juuste väljalangemine, tavapärasest suurem higistamine, sügelev lööve, ekseem, vaod küüntel;
- ebaregulaarne pulss;
- kilpnäärme alatalitus;
- kaalukaotus või kaalus juurdevõtmine;
- analüüsid näitavad vere kõrgemat või madalamat kaaliumisisaldust;
- analüüsid näitavad triglütseriidide, madala tihedusega lipoproteiinide või vere valgeliblede suuremat sisaldust veres;
- analüüsid näitavad normist hälbivat EKG-d (elektrokardiogrammi);
- analüüsid näitavad pikenenud protrombiiniaega;
- analüüsid näitavad vere madalamat albumiinisaldust.

Kõrvaltoimed alla 2 kuu vanustel lastel

Kliinilises uuringus, kus osales 16 alla kahe kuu vanust patsienti, täheldati järgmisi kõrvaltoimeid:

- kõhulahtisus, kõhukinnisus, gaasid, maosisaldise tagasivool, halb toitumine;
- lööve;
- vere punaliblede arvu vähenemine;
- trombotsüütide arvu suurenemine (võib põhjustada trombide tekkimist);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- aminohapete sisalduse vähenemine.

Kõrvaltoimed 2 kuu kuni 2 aasta vanustel lastel

- kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- ekseem, vaod küüntel, lööve.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RAVICTI't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage RAVICTI't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 14 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RAVICTI sisaldab

- Toimeaine on glütseroolfenüülbutüraat.
- 1 ml vedelikku sisaldab 1,1 g glütseroolfenüülbutüraati. See on vastavuses tihedusega 1,1 g/ml.
- Teisi koostisosi ei ole.

Kuidas RAVICTI välja näeb ja pakendi sisu

Vedelik on villitud 25 ml läbipaistvasse klaaspudelis ja suletud lapsekindla plastkorgiga.

RAVICTI õige annuse manustamise tagamiseks saab süstlasisestusosaga kokkusobivaid CE-märgistusega suusüstlaid osta apteegist. Küsige oma arstilt või apteekrilt, mis tüüpi süstlaid teil on tarvis osta, lähtudes teile määratud annusest.

Müügiloo hoidja

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Rootsi

Tootja

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Rootsi

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.