

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RAVICTI 1,1 g/ml oraalineneste

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraalineneste.

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 proteiinirajoitukset ja aminohappojen korvaus eivät riitä. Näihin ureakiertotauteihin kuuluvat seuraavien molekyylien puutostilat: karbamyylifosfaattisyntetaasi I (CPS), ornitiinitranskarbamylaasi (OTC), arginiinimeripihkahapposyntetaasi (ASS), arginiinimeripihkahappolyaasi (ASL), arginaasi I (ARG), ornitiinitranslokaasin puutoksesta johtuva hyperornitinemia-hyperammonemia-homositrullinuria-oireyhtymä (HHH).

RAVICTI-valmistetta on käytettävä yhdessä ruokavalion proteiinirajoitusten – ja joissain tapauksissa ravintolisien (esim. välttämättömät aminohapot, arginiini, sitrulliini, proteiinittomat ravintolisät) – kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

RAVICTI-valmistetta on käytettävä yhdessä ruokavalion proteiinirajoitusten kanssa ja joissain tapauksissa ravintolisien (esim. välttämättömät aminohapot, arginiini, sitrulliini, proteiinittomat ravintolisät) kanssa, riippuen kasvun ja kehityksen vaatimasta päivittäisestä proteiinitarpeesta. Vuorokausiannostus on määritettävä potilaskohtaisesti tämän proteiinin siedon ja päivittaisen ravinnosta saadun proteiinimäärän pohjalta.

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

#### Aikuiset ja lapset

Suositeltu annos eroaa niiden potilaiden välillä, jotka siirtyvät natriumfenyylibutyraatilta tai natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoaatti-injektioilta RAVICTI-valmisteen käyttöön tai jotka eivät ole aikaisemmin altistuneet fenyylihydroksipolille.

Suositeltu RAVICTI-valmisteen kokonaisvuorokausiannos perustuu kehon pinta-alaan ja vaihtelee välillä 4,5–11,2 ml/m<sup>2</sup>/vrk (5,3–12,4 g/m<sup>2</sup>/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 fenyylibutyyrihappoa

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/vrk (9,4 g/m<sup>2</sup>/vrk) potilailla, joiden kehon pinta-ala (body surface area, BSA) on < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/vrk (8 g/m<sup>2</sup>/vrk) potilailla, joiden BSA ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

Natriumfenyylibutyyraatilta RAVICTI-valmisteelle siirtyvien potilaiden aloitusannos

Natriumfenyylibutyyraatilta RAVICTI-valmisteelle siirtyvien potilaiden tulee saada RAVICTI-annos, jonka fenyylibutyyrihappomäärä vastaa näiden aikaisemmin saamaa fenyylibutyyrihappomäärää. Muunnos lasketaan seuraavasti:

- RAVICTI-valmisteen kokonaisvuorokausiannos (ml) = natriumfenyylibutyyraattitablettien kokonaisvuorokausiannos (g) x 0,86
- RAVICTI-valmisteen kokonaisvuorokausiannos (ml) = natriumfenyylibutyyraattijauheen kokonaisvuorokausiannos (g) x 0,81

Natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoaatti-injektioilta siirtyvien potilaiden RAVICTI-aloitusannos

Seurannassa olleen ammoniakkipitoisuuden ollessa vakaa, potilaiden, jotka siirtyvät natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoaatti-injektioilta RAVICTI-valmisteelle, tulee saada RAVICTI-valmistetta annoksella, joka on sen annosvaihteluvälin yläpäästä (11,2 ml/m<sup>2</sup>/vrk). Plasman ammoniakkipitoisuutta on seurattava, mikä määrittää jatkoannostelun.

Suosittelu päivittäinen annosaikataulu on 8,5 ml/m<sup>2</sup>/vrk - 11,2 ml/m<sup>2</sup>/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 RAVICTI-valmistetta 4–8 tunnin ajan;
- 2. vaihe: 50 %:n annos natriumfenyyliasetaattia/natriumbentsoaattia ja 100 %:n annos RAVICTI-valmistetta 4–8 tunnin ajan;
- 3. vaihe: natriumfenyyliasetaatti-/natriumbentsoaattihoidon päättäminen ja täyden RAVICTI-annoksen jatkaminen ruokailuaikataulun 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 arvioitun 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 tyyppistä erittyy kuona-aineena ja että noin 70 % annetusta 4-fenyylibutyyrihappoannoksesta (4-phenylbutyric acid, PBA) muuntuu virtsan fenyyliasetyyliyglutamiiniksi (urinary phenylacetylglutamine, U-PAGN), on ensimmäinen arvioitu glyserolifenyylibutyyraattiannos vuorokausiannos 0,6 ml glyserolifenyylibutyyraattia jokaista vuorokauden aikana ravinnosta saatua proteiinigrammaa kohti edellyttäen, että glyserolifenyylibutyyraatti kattaa kaiken typen ja erittyy fenyyliasetyyliyglutamiinina (PAGN).

Annoksen säätely plasman ammoniakkipitoisuuden pohjalta

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

Annoksen säätely virtsan fenyyliasetyyliyglutamiinipitoisuuden pohjalta

U-PAGN-mittauksia voidaan käyttää avuksi glyserolifenyylibutyyraattiannoksen säätelyssä ja hoitomyyntyyvyyden arvioimisessa. Yksi vuorokauden aikana erittynyt gramma U-PAGN:ia vastaa määrää kuona-aineena erittyvää tyyppiä, joka on peräisin 1,4 grammasta ravinnosta saatua proteiinia.

Jos U-PAGN:in erittyminen ei ole riittävä kattamaan ravinnosta vuorokauden aikana saatua proteiinimäärää ja jos paastoammoniaki on suurempi kuin suositeltu ULN, on glyserolifenyylibutyraattiannosta suurennettava. Annosta muutettaessa on otettava huomioon sekä U-PAGN-vuorokausitason (U-PAGN-24h) mittauksella määritetty kattamatta jäänyt proteiini, että glyserolifenyylibutyraattiannos, 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-fenyylibutyraattiannoksen suurentamista hoitomyöntyvyyttä osoittavien potilaiden kohdalla optimaalisen ammoniakkihallinnan saavuttamiseksi (normaalin rajoissa alle kaksivuotiailla potilailla ja alle puolet normaalin ylärajasta (paastoarvo) vanhemmilla potilailla).

#### *Plasman fenyyliasetaattiin ja fenyyliasetyyliglutamiiniin pohjautuvat annosmuutokset*

Ilman korkeaa ammoniakkipitoisuutta tai ilmeistä sairautta ilmenevä oksentelu, pahoinvointi, päänsärky, uneliaisuus tai sekavuus saattaa olla merkinä fenyylietikkahapon (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  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) suhteen on todettu tavallisesti olevan alle 1 potilailla, joilla PAA:ta ei kerry. Glyseroli-fenyylibutyraattiannoksen suurentaminen potilailla, joiden PAA:n ja PAGN:in välinen suhde on yli 2,5, ei ehkä lisää PAGN:in muodostumista siinäkään tapauksessa, että plasman PAA-pitoisuus nousee, sillä konjugointireaktio on kyllästynyt. Näissä tapauksissa annoksen tiheämpi antotaajuus saattaa johtaa alhaisempaan PAA-tasoon ja pienempään PAA-PAGN-suhteeseen plasmassa. Glyserolifenyyli-butyraattiannosta muutettaessa on plasman ammoniakkitasoja seurattava tiiviisti.

#### *N-asetyyliglutamaattisyntetaasin (NAGS) ja SITRIININ (tyypin 2 sitrullinemia) puutos*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Aikuisten ja pediatrien potilaiden annostus on samanlainen.

#### Unohtunut annos

Unohtunut annos pitää ottaa heti kun huomataan. Jos kuitenkin seuraavan annoksen aika on aikuisilla kahden tunnin kuluessa ja lapsilla 30 minuutin kuluessa, unohtunut annos pitää jättää ottamatta ja jatkaa suunnitellun annosteluajataulun mukaan. Annosta ei saa kaksinkertaistaa unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät (65 vuotta täyttäneet)*

Kliinisissä RAVICTI-tutkimuksissa ei ollut riittävästi  $\geq 65$ -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/m<sup>2</sup>/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 annosvalvonnassa. (ks. kohta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Glyserolifenylibutyräattia koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla UCD-potilailla, ja näin ollen RAVICTI-valmisteen turvallisuudesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tietoja saatavilla. RAVICTI-valmisteen 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-valmistetta on otettava aterioilla oraali-ruiskulla suoraan suuhun annettuna. Lääkevalmistetta ei saa lisätä tai sekoittaa suureen määrään muuta nestettä, sillä glyserolifenylibutyräatti 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 klinisiin 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.

Potilaita pitää neuvoa, että CE-merkittyjä pullon integroituun ruiskuadapteriin sopivia, määrätyle annosmäärälle sopivankokoisia oraali-ruiskuja on saatavilla apteekista (ks. kohta 6.6).

RAVICTI-pullo tulee avata painamalla korkkia alas ja kiertämällä sitä vasemmalle. Oraali-ruiskun kärki pitää asettaa ruiskuadapteriin ja pullo kääntää ylösalaisin ruiskun ollessa vielä kiinni pullossa. Oraali-ruisku pitää sen jälkeen täyttää vetämällä mäntää, kunnes ruiskussa on määrätty määrä lääkettä. Ilmakuplat poistetaan oraali-ruiskusta napauttamalla sitä ja varmistetaan, että ruisku on täyttynyt oikealla nestemäärällä. Neste voidaan niellä suoraan oraali-ruiskusta tai oraali-ruisku voidaan kiinnittää mahalaukuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkuun. Kaikki yhden päivän annokset on annettava yhdellä ja samalla oraali-ruiskulla. On tärkeää varmistaa, että oraali-ruisku on puhdas ja kuiva käyttökertojen välillä. Oraali-ruiskua ei pidä huuhdella päivittäisten annosten välillä, sillä jäljelle jäänyt vesi aiheuttaa glyserolifenylibutyräatin hajoamista. Pullo on suljettava kunnolla käytön jälkeen. Oraali-ruisku pitää heittää pois päivän viimeisen annoksen jälkeen.

RAVICTI voidaan myös antaa CE-merkityllä, silikonisella, lääkinnällisen tason nenä-maha- tai mahalaukuavannesyöttöletkulla 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 mahalaukuavannesyöttöletkulla

Nenä-maha-, nasojejunaalisella tai mahalaukuavannesyöttöletkulla saadun annoksen prosentuaalista määrää arvioivissa *in vitro* -tutkimuksissa todettiin, että yli 99 %  $\geq$  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 mahalaukuavannesyöttöletku. Jos potilas ei pysty nielemään, tulee RAVICTI antaa nenä-maha- tai mahalaukuavannesyöttöletkulla seuraavasti:

- Oraali-ruiskua tulee käyttää vetämään määrätty annos RAVICTI-pullost

- Oraaliruiskun kärki työnnetään sen jälkeen nenä-maha- tai mahalaukkuavannesyöttöletkun päähän.
- Oraaliruiskun mäntää käyttäen annetaan RAVICTI-valmistetta letkuun.
- Huuhdellaan kerralla 10 ml:lla vettä tai kliinistä ravintovalmistetta ja odotetaan, kunnes huuhdeluneste on valunut letkusta kokonaan.

Nenä-maha-, nasojejunaalisen 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 vaje 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 ammoniakkitasoa on seurattava tiiviisti.

##### Neurotoksisuus

Palautuvista neurotoksisuuteen viittaavista kliinisistä oireista (esim. pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus) on raportoitu fenyliasetaattipitoisuuksien noustessa tasolle 499–1 285 µg/ml PAA:lla (suonensisäisesti) hoidetuilla syöpäpotilailla. Korkeita PAA-tasoa 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 pitää harkita glyserolifenylibutyraattiannoksen pienentämistä tai annostiheyden suurentamista, jos PAA-taso ylittää 500 µg/ml 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 proteiinin määrän 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 pilkkoa elimistön proteiinia ja suurentaa plasman ammoniakkitasoja. Ammoniakkitasoja on tarkkailtava tiiviisti, kun kortikosteroideja käytetään samanaikaisesti glyserolifenyylibutyraatin kanssa.

#### Valproiinihappo ja haloperidoli

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

#### Probenesidi

Probenesidi saattaa inhiboida glyserolifenyylibutyraatin 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

RAVICTI-valmistetta 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 glyserolifenyylibutyraatilla, ks. kohta 4.6.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varovaisuutta on noudatettava, kun glyserolifenyylibutyraattia käytetään samanaikaisesti lipaasia estävien lääkevalmisteiden kanssa, koska ruoansulatuselimistön lipaasi hydrolysoi glyserolifenyylibutyraatin fenyyllivoihapoksi 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.

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

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

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

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

Yhteensopivuustutkimukset ovat osoittaneet käyttökuntoon saatetun glyserolifenyylibutyraatin kemiallisen ja fysikaalisen stabiilisuuden seuraavien ruoka-aineiden ja ravintolisien kanssa: omenasose, ketsuppi, kurpitsasose ja viisi UCD-potilaiden tavallisesti nauttimaa 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 RAVICTI-valmisteen käytön ajan.

### Raskaus

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

Glyserolifenyylibutyraattia 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 glyserolifenyylibutyraatilla, ks. kohta 4.4.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö glyserolifenyylibutyraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko glyserolifenyylibutyraatti-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Glyserolifenyylibutyraatilla 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

RAVICTI-valmisteella saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, koska glyserolifenyylibutyraatti 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. Glyserolifenyylibutyraatti-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.

**Taulukko 1.** Luettelo haittavaikutuksista

| 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, liikkahikoilu, 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 haitat | 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 RAVICTI-valmisteen turvallisuutta 16:lla alle 2 kuukauden ikäisellä UCD-potilaalla ja 10 pediatrisella 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.

**Taulukko 2.** Luettelo haittavaikutuksista alle 2 kuukauden ikäisillä potilailla

| <b>Elinjärjestelmäluokka<br/>Suositeltu termi</b> | <b>Yhteensä<br/>(n = 16)</b> |
|---------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Veri ja imukudos</b>                           | <b>2 (12,5 %)</b>            |
| Anemia                                            | 1 (6,3 %)                    |
| Trombosytoosi                                     | 1 (6,3 %)                    |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>            | <b>1 (6,3%)</b>              |
| Vähentynyt ruokahalu                              | 1 (6,3%)                     |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                       | <b>3 (18,8 %)</b>            |
| Ripuli,                                           | 2 (12,5 %)                   |
| Ummetus                                           | 1 (6,3%)                     |
| Ilmavaivat                                        | 1 (6,3%)                     |
| Ruokatorven reflukstitulehdus                     | 1 (6,3 %)                    |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                   | <b>3(18,8 %)</b>             |
| Ihottuma                                          | 3(18,8 %)                    |
| <b>Tutkimukset</b>                                | <b>4 (25 %)</b>              |
| Aminohappotasojen lasku                           | 1 (6,3 %)                    |
| Gamma-glutamyyli transferaasin nousu              | 1 (6,3 %)                    |
| Maksaentsyymien nousu                             | 1 (6,3 %)                    |
| Transaminaasien nousu                             | 1 (6,3 %)                    |

**Taulukko 3.** Haittavaikutukset vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisillä potilailla

| <b>Elinjärjestelmäluokka<br/>Suositeltu termi</b> | <b>Yhteensä<br/>(n = 10)</b> |
|---------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                       | <b>2 (20 %)</b>              |
| Ummetus                                           | 1 (10 %)                     |
| Ripuli                                            | 1 (10 %)                     |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                   | <b>2 (20 %)</b>              |
| Ekseema                                           | 1 (10 %)                     |
| Kynsien uurtet                                    | 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

PAA, joka on glyserolifenylibutyraatin 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 ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ) tarvittavien entsyymien tai transporterien puutostauteja. Näiden entsyymien tai transporterien puutoksesta seuraa ammoniakin 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 typpimolekyyliä) 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 erittymisreitin kuona-aineesi 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  $[(\mu\text{mol/l})\cdot\text{h}]$  natriumfenylibutyraattihoidon aikana niiden tutkimusten yhteisanalyysissä, joissa potilaat siirrettiin natriumfenylibutyraattihoidolta glyserolifenylibutyraattihoidolle ( $n = 80$ , geometristen keskiarvojen suhde 0,84; 95 % luottamusvälit 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 herkkyyys varmistettiin osoittamalla positiivisen kontrollin (moksifloksasiinin) aikaansaama merkitsevä QTc-ajan pidentyminen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Aikuisille UCD-potilaille suoritettut 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 natriumfenylibutyraattiannoksia mittaamalla 24 tunnin

ammoniakkipitoisuuden laskimoverestä UCD-potilailla, joiden ureakierotautia oli hallittu natriumfenyylibutyräatilla ennen tutkimukseen kirjaamista. Potilailta edellytettiin entsymaattisen, biokemiallisen tai geneettisen testin vahvistamaa ureakierotautia, joka johtui CPS-, OTC- tai ASS-entsyymien vajauksesta. Potilailla 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.

Glyserolifenyylibutyräatti oli vertailukelpoinen (noninferior) natriumfenyylibutyräatin kanssa ammoniakkin mitatun AUC 24 h -arvon suhteen. Tässä analyysissä arvioitiin 44 potilasta. Laskimoveren ammoniakkipitoisuuksien AUC 24 h -arvot vakaalla annostuksella olivat 866  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$  glyserolifenyylibutyräatille ja 977  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$  natriumfenyylibutyräatille ( $n = 44$ , geometristen keskiarvojen suhde 0,91; 95 % luottamusväli 0,799, 1,034).

Veren glutamiinipitoisuudet olivat yhdenmukaisesti plasman ammoniakkiarvojen kanssa alemmat glyserolifenyylibutyräattihoiton aikana verrattuna natriumfenyylibutyräattiin (NaPBA) kussakin vaihtovuoroisen tutkimuksen hoitohaarassa ( $44,3 \pm 154,43 \mu\text{mol/l}$  lasku glyserolifenyylibutyräatin 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 hyperammonemiset 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 natriumfenyylibutyräatilta vastaaville glyserolifenyylibutyräattiannoksille. Laskimoveren ammoniakkipitoisuus mitattiin kerran kuussa. Tutkimuksen 2 aikuisten laskimoveren keskimääräiset paastoarvot olivat normaalirajoissa pitkään jatkuneen glyserolifenyylibutyräattihoiton aikana (arvorajat: 6–30  $\mu\text{mol/l}$ ). Tutkimukseen 2 osallistuneista 51 potilaasta 7 (14 %) ilmoitti yhteensä 10:stä glyserolifenyylibutyräattihoiton aikana sattuneesta hyperammonemisesta kriisistä verrattuna 9 potilaaseen (18 %), jotka raportoivat yhteensä 15 kriisiä tutkimusta edeltäneeltä 12 kuukaudelta, jolloin heitä hoidettiin natriumfenyylibutyräatilla.

#### Pediatriset potilaat

##### *Kliiniset tutkimukset pediatrialle UCD-potilaille*

Glyserolifenyylibutyräatin teho arvioitiin pediatrialla OTC-, ASS-, ASL- ja ARG-puutosta sairastavilla potilailla (2 kk - 17 vuotta) kahdessa määrätyn järjestyksen omaavassa avoimessa tutkimuksessa, joissa siirryttiin natriumfenyylibutyräattiannoksista vastaaviin glyserolifenyylibutyräattiannoksiin (tutkimukset 3 ja 4). Tutkimus 3 kesti 14 päivää ja tutkimus 4 kesti 10 päivää.

Kummassakin pediatriassa tutkimuksessa glyserolifenyylibutyräatti oli ammoniakkin hallinnassa vertailukelpoinen (non-inferior) natriumfenyylibutyräatin kanssa. Ammoniakin AUC<sub>0-24h</sub> arvoksi todettiin 626,79 ( $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$ ) glyserolifenyylibutyräattihoitoon siirtymisen jälkeen ja 871,72 ( $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$ ) natriumfenyylibutyräattihoiton 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 glyserolifenyylibutyräattihoitoon siirtymisen jälkeen ( $-45,2 \pm 142,94 \mu\text{mol/l}$ ) verrattuna natriumfenyylibutyräattihoitoon ( $p = 0,135$ , parittainen  $t$ -testi;  $p = 0,114$ , Wilcoxonin merkittyjen järjestyslukujen testi), mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

##### *Pediatrialle 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 hyperammonemisia 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 glyserolifenyylibutyraatille. Laskimoveren keskimääräiset paastoarvot olivat normaalirajoissa pitkään jatkuneen glyserolifenyylibutyraattihoidon aikana (arvorajat: 17–25  $\mu\text{mol/l}$ ). Näihin jatkotutkimuksiin osallistuneista 49 potilaasta 12 (25 %) ilmoitti yhteensä 17:stä glyserolifenyylibutyraattihoidon 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 pediatriisilla UCD-potilailla. Tutkimukseen osallistui yhteensä 45 1–17-vuotiaasta pediatriasta 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. Pediatristen potilaiden keskimääräiset laskimoveren ammoniakkipitoisuudet tutkimuksessa 5 olivat normaalirajojen sisällä pitkän aikavälin (24 kuukautta) glyserolifenyylibutyraattihoidon aikana (vaihteluväli: 15–25  $\mu\text{mol/l}$ ). 45:stä avoimeen glyserolifenyylibutyraattihoitoon osallistuneesta pediatriisesta potilaasta 11:llä (24 %) ilmoitettiin yhteensä 22 hyperammoneemista kriisiä.

Pitkäaikaisessa (24 kuukautta), kontrolloimattomassa, avoimessa lisätutkimuksessa arvioitiin RAVICTI-valmisteen turvallisuutta 16:lla alle 2 kuukauden ikäisellä UCD-potilaalla ja 10 pediatriisella 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 pediatriasta UCD-potilasta osallistui pitkäaikaiseen (24 kuukautta), kontrolloimattomaan, avoimeen lisätutkimukseen. 10 potilasta siirtyi natriumfenyylibutyraatilta RAVICTI-valmisteelle. Kolme potilasta ei ollut saanut aikaisempaa hoitoa ja kolmen potilaan natriumbentsoaatti- ja natriumfenyyliasetaattihoito lopetettiin asteittain samalla, kun RAVICTI-hoito aloitettiin. Kaikki potilaat siirtyivät RAVICTI-valmisteelle 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 pediatristen potilaiden laskimoveren ammoniakkipitoisuuksien korjatut keskiarvot olivat normaaleissa rajoissa pitkäaikaisen glyserolifenyylibutyraattihoidon 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 pediatriasta UCD-potilasta, jotka olivat vähintään 2 kuukauden ja alle 2 vuoden ikäisiä, osallistui pitkäaikaiseen (24 kuukautta), kontrolloimattomaan, avoimeen lisätutkimukseen. 6 potilasta siirtyi natriumfenyylibutyraatilta RAVICTI-valmisteelle ja 1 potilas siirtyi natriumfenyylibutyraatti- ja natriumbentsoaattihoidolta RAVICTI-valmisteelle. 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 RAVICTI-valmisteelle 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 hyperammonemian merkkejä tai oireita.

Kolmella potilaalla raportoitiin yhteensä 7 hyperammoneemista kriisiä, joiden määritelmä oli hyperammonemiaan sopivat merkit ja oireet (kuten toistuva oksentelu, pahoinvointi, päänsärky, unisuus, ärtyneisyys, riidanhaluisuus 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 mittausravoa 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.  $\beta$ -oksidaatio muuntaa glyserolifenyylibutyraatista peräisin olevan PBA:n edelleen PAA:ksi.

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

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

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

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

### Jakautuminen

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

## Biotransformaatio

Haimalipaasit hydrolysoivat suun kautta otetun glyserolifenyylibutyraatin ja vapauttavat PBA:n. PBA muuntuu  $\beta$ -oksideatioreaktion kautta PAA:ksi, joka konjugoituu glutamiinin kanssa maksassa ja munuaisissa fenyyliasetyyli-CoA: L-glutamiini-N-asetyylitransferaasi-entsyymin välityksellä muodostaen PAGN-molekyylin. PAGN vuorostaan erittyy kehosta virtsan mukana.

Annoksen suurentumisen myötä ja maksan vajaatoiminnan vaikeustason pahenemisen 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 keskimääraisten 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, keskimääraisten PAA:n ja PAGN:n arvojen suhde vaihteli välillä 0,96–1,28 kaikilla potilailla, jotka saivat 6:n ja 9 ml:n suuruiset annokset kahdesti vuorokaudessa, ja välillä 1,18–3,19 annoksen 9 ml kahdesti päivässä saaneilla.

*In vitro* -tutkimuksissa havaittiin lipaasien spesifinen aktiivisuus glyserolifenyylibutyraattia kohtaan seuraavassa alenevassa järjestyksessä: triglyseridejä pilkkova haimalipaasi, karboksyyliesterilipaasi ja haimalipaasiin liittyvä proteiini 2. Tämän lisäksi ihmisen plasmasta löytyvät esteraasit hydrolysoivat glyserolifenyylibutyraattia *in vitro*. *In vitro* -tutkimuksissa glyserolifenyylibutyraatin 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.

## Erytisryhmät

### 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 glyserolifenyylibutyraattiannoksen jälkeen, kun taas kahdesti päivässä annetun 9 ml suuruisen glyserolifenyylibutyraattiannoksen 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, keskimääraisten 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

Glyserolifenyylibutyraatin 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.

#### Pediatriset 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  $\leq 2$  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 pediatriassa 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 glyserolifenyylibutyraattitutkimuksessa havaittiin naarailla ja koirilla 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/m<sup>2</sup>/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 endometriumien strooman polyyppi ja yhdistetty polyyppi tai sarkooma.

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

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

#### Hedelmällisyyden heikentyminen

Kliinisille glyserolifenyylibutyraattimäärille altistamisella ei ollut vaikutusta naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn, mutta suun kautta annettu, 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 glyserolifenyylibutyraatilla 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.

Lääkevalmisteeseen 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, jossa integroitu ruiskuadapteri..

Kukin pullo sisältää 25 ml nestettä.

Pakkauksen koko: 1 pullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Potilaita tulee neuvoa hankimaan apteekista hänelle määrättyyn annokseen sopivan kokoisia CE-merkittyjä oraali-ruiskuja, jotka ovat yhteensopivia pullon ruiskuadapterin kanssa.

Yksi oraaliruisku päivää kohti. Oraaliruiskua ei saa huuhdella päivittäisten annosten välillä, sillä jäljelle jäänyt vesi aiheuttaa glyserolifenyylibutyraatin hajoamista. Oraaliruisku on heitettävä pois päivän viimeisen annoksen jälkeen.

Kemiallinen yhteensopivuus on osoitettu glyserolifenyylibutyraatin ja lääkinnällisen tason silikonisten nenä-maha-, mahalaukkuavanne- ja nasojejunaalisten syöttöletkujen välillä. Lääkinnällisen tason, silikonisen nenä-maha-, nasojejunaalisella 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. Tämän johdosta suositellaan, että nenä-maha- ja nasojejunaalisen syöttöletkun kautta annetaan vain yli 1 ml:n suuruisia annoksia. Jos on tarpeen antaa 0,5 ml:n suuruisia (tai pienempiä) annoksia nenä-maha-, nasojejunaalisella tai mahalaukkuavannesyöttöletkun kautta, on otettava huomioon, että koko annosta ei saada hyödynnettyä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1062/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. marraskuuta 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25/08/2020

## **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)

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Ruotsi

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Ranska

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 (PSUR)**

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

## **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).

### **LIITE III**

#### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RAVICTI 1,1 g/ml oraalinenste  
glyserolifenyylibutyraatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml sisältää 1,1 g glyserolifenyylibutyraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraalinenste.  
Yksi 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  
Käytettävä 14 päivän kuluessa avaamisesta.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1062/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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 PULLOLLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RAVICTI 1,1 g/ml oraalineste  
glyserolifenyylibutyraatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml sisältää 1,1 g glyserolifenyylibutyraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraalinen  
25 ml

**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  
Käytettävä 14 päivän kuluessa avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                      |
|----------------------|
| <b>13. ERÄNUMERO</b> |
|----------------------|

Lot

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU</b> |
|------------------------------------------|

|                         |
|-------------------------|
| <b>15. KÄYTTÖOHJEET</b> |
|-------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **RAVICTI 1,1 g/ml oraalineneste** glyserolifenyylibutyraatti

**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 RAVICTI-valmistetta
3. Miten RAVICTI- valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RAVICTI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä RAVICTI on ja mihin sitä käytetään**

RAVICTI-valmisteen sisältämää vaikuttavaa ainetta glyserolifenyylibutyraattia käytetään kuuden tunnetun ureakiertotaudin hoitoon aikuisille ja lapsille. Ureakiertotaudit sisältävät tiettyjen maksan entsyymien ja transporttereiden puutostiloja: karbamyylifosfaattisyntetaasi I (CPS), ornitiinitranskarbamyylaasi (OTC), arginiinimeripihkahapposyntetaasi (ASS), arginiinimeripihkahappopolyaasi (ASL), arginaasi I (ARG) ja ornitiinitranslokaasin puutoksesta johtuva hyperornitinemia-hyperammonemia-homositrullinuria-oireyhtymä (HHH).

RAVICTI-valmistetta on käytettävä yhdessä proteiinin rajoitteen ruokavalion kanssa, ja joissakin tapauksissa yhdessä lisäravinteiden kuten välttämättömien aminohappojen kanssa (aganiini, sitrulliini, proteiinittomat kalorilisät).

#### **Tietoa ureakiertotaudeista**

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

#### **Kuinka RAVICTI toimii**

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RAVICTI-valmistetta**

##### **Älä ota RAVICTI-valmistetta**

- jos olet allerginen glyserolifenyylibutyraatille

- jos sinulla on akuutti hyperammonemia (korkea ammoniapitoisuus veressä), joka vaatii nopeaa hoitoa (ks. kohta: ”Varoitukset ja varotoimet”).

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

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat RAVICTI-valmistetta

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

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

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

**Ilmoita viipymättä lääkärille tai hakeudu sairaalaan jos huomaat yhdenkään näistä merkeistä.**

Laboratoriokokeita tarvitaan, jotta lääkäri voisi määrätä ja ylläpitää oikeaa annosta.

### **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 RAVICTI-hoidon 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 ammoniakin määrää tai muuttaa RAVICTI-valmisteen 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 (kuten orlistaatti) – käytetään liikalihavuuden hoitoon
- lipaasi haimaan liittyvissä korvaushoidoissa

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

### **Raskaus, ehkäisy ja imetys**

- Jos olet raskaana, keskustele lääkärin kanssa ennen RAVICTI-valmisteen aloittamista. Jos tulet raskaaksi RAVICTI-valmistetta käyttäessäsi, kerro asiasta lääkärille. RAVICTI-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, koska syntymättömään vauvaan kohdistuvaa vaaraa ei voida sulkea pois.

- Jos olet nainen, joka saattaa tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä RAVICTI-hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.
- Sinun pitää keskustella lääkärin kanssa ennen kuin suunnittelet imettämistä käyttäessäsi RAVICTI-valmistetta. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko RAVICTI-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapsellesi ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle. Tämä, koska RAVICTI voi erittyä rintamaitoon eikä vastasyntyneeseen/vauvaan kohdistuvaa vaaraa voida sulkea pois.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **3. Miten RAVICTI-valmistetta otetaan**

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

Sinun on noudatettava erityistä vähäproteiinista ruokavaliota RAVICTI -valmisteen käytön aikana.

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

### **Kuinka paljon lääkettä tulee ottaa**

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon RAVICTI-valmistetta sinun pitäisi ottaa päivittäin.

- Päivittäinen annoksesi riippuu koostasi ja painostasi, ruokavaliosi proteiinien määrästä ja sinulla olevan ureakierron häiriön vaikeusasteesta.
- Lääkäri voi antaa sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia.
- Sinulta otetaan säännöllisiä verikokeita jotta lääkäri voi määrätä sinulle oikean annoksen.
- Lääkäri voi kehottaa sinua ottamaan RAVICTI-valmistetta useammin kuin kolme kertaa päivässä. Pienten lasten kohdalla tämä voi olla neljästä kuuteen kertaa päivässä. Kunkin annoksen välillä täytyy kulua vähintään kolme 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.

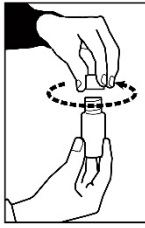
### **RAVICTI ja ateriat**

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

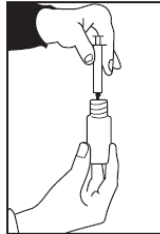
### **Annoksen mittaaminen**

- Mittaa annos oraaliruiskulla.
- Sinulla tulee olla käsillä RAVICTI-pullo sekä oraaliruisku oikean RAVICTI-määrän mittaamista varten.

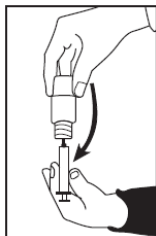
1. Avaa RAVICTI-pullo painamalla korkkia alas ja kääntämällä sitä vasemmalle.



2. Työnnä oraaliruiskun kärki pullon integroituun ruiskuadapteriin.

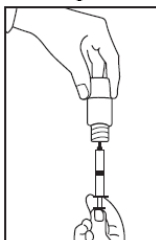


3. Käännä pullo ylösalaisin oraaliruiskun ollessa kiinni pullossa.



4. Täytä oraaliruisku vetämällä mäntää, kunnes ruisku on täyttynyt lääkärin määräämällä RAVICTI-nestemäärällä.

- 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).



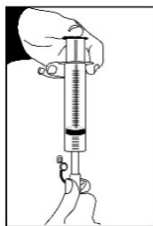
5. Poista ilmakuplat oraaliruiskusta napauttamalla sitä ja varmista, että olet täyttänyt ruiskun oikealla nestemäärällä.



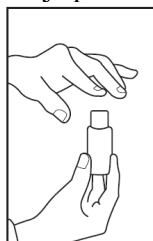
6. Niele neste suoraan oraaliruiskusta tai liitä oraaliruisku mahalaukkuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkuun.



7. **Tärkeä huomautus:** Älä lisää tai sekoita RAVICTI-valmistetta suureen nestemäärään esim. vettä tai mehua, koska RAVICTI on useimpia nesteitä painavampi. Sekoittamalla RAVICTI-valmistetta suuriin nestemääriin voi johtaa siihen, että ehkä et saa koko annosta.
8. RAVICTI voidaan lisätä pieneen määrään pehmeää ruokaa, kuten ketsuppiin, kliiniseen ravintovalmisteen, omenasoseeseen tai kurpitsasoseen.
9. 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.
10. Ota kulaus vettä otettuasi koko annoksen. Näin varmistat, ettei suuhun jää lääkettä. Jos käytät mahalaukkuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkua, huuhtelet letku 10 ml:lla vettä (käytä uutta oraaliruiskua). Mahalaukkuavanne- tai nenä-mahasyöttöletkun huuhteluun käytettyä ruiskua ei saa käyttää RAVICTI-annoksen mittaamiseen, jotta vesi ei pääse kosketuksiin lääkkeen kanssa.



11. Sulje pullo kiertämällä korkki paikalleen.



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

### Jos otat enemmän RAVICTI-valmistetta 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 hämartyminen
- vaikeus muistaa asioita
- olemassa olevien neurologisten tilojen huononeminen

### Jos unohdat ottaa RAVICTI-valmistetta

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 RAVICTI-valmisteen käytön**

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

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia. Seuraavat haittavaikutukset voivat esiintyä tätä lääkettä käytettäessä:

**Yleinen:** enintään 1 henkilöllä 10:stä

- vatsan turvotus tai kipu, ummetus, ripuli, närästys, ilmavaivat, oksentelu, pahoinvointi, kipu suussa, yökkäily
- käsien tai jalkojen turvotus, väsynyt olo
- heikottava olo, päänsärky tai vapina
- suurentunut tai vähentynyt ruokahalu
- haluttomuus syödä joitakin ruokia
- vuodot kuukautisten välillä
- akne, normaalia poikkeava haju ihollla
- 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,
- röyhtäily, vatsakipu tai -vaiva, muutoksia ulosteen koostumuksessa (esim. öljyiset), tarve ulostaa äkillisesti, kipu ulostaessa, suun ja huulten tulehdus
- näläntunne
- lämpötilan nousu
- kuumat aallot
- kipu sappirakossa
- kipu virtsarakossa
- selkäkipu, 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, makuaistin muuttuminen
- kuukautiset loppuvat tai ovat epäsäännölliset
- äänenmuodostuksen häiriö, nenäverenvuotoa, tukkoinen nenä, kipeä kurkku
- hiusten lähtö, normaalia suurempi hikoilu, kutiseva ihottuma
- epäsäännöllinen sydämensyke
- heikentynyt kilpirauhasen toiminta
- laihtuminen tai lihominen
- laboratoriotulokset osoittavat korkeampia tai matalampia veren kaliumpitoisuuksia
- laboratoriotulokset osoittavat veren triglyseridiarvojen olevan korkeita, LDL-arvon matala tai valkosolumäärän olevan alhainen
- kokeet osoittavat poikkeavan EKG:n (sydänkäyrä)
- laboratoriotulokset osoittavat protrombiiniajan pidentyneen
- laboratoriotulokset osoittavat veren alhaista albumiiniarvoa

### **Haittavaikutukset alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla**

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

- ripuli, ummetus, ilmavaivat, mahan sisällön refluksi, ruokinnan heikentyminen
- ihottuma
- punasolujen alentunut määrä
- verihiutaleiden kohonnut määrä (aiheuttavat veren hyytymistä)
- maksaentsyymien nousu
- alentuneet aminohappotasot

### **Haittavaikutukset 2 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisillä lapsilla**

- ripuli, ummetus
- ekseema, kynsien uurteet, ihottuma

### **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. RAVICTI-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä RAVICTI-valmistetta 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 talousjätteiden 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 suuruudessa kirkkaassa lasipullossa, joka on suljettu muovisella turvasulkimella. RAVICTI-valmisteen oikean annostuksen varmistamiseksi apteekista on saatavissa CE-merkittyjä, kooltaan käytettävään annokseen sopivia ja ruiskudapteriin sopivia oraaliruiskuja. Kysy lääkäriltä tai apteekista, minkä tyyppisiä ruiskuja sinun on hankittava lääkärin määräämän annostilavuuden perusteella.

### **Myyntiluvan haltija**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Tukholma  
Ruotsi

**Valmistaja**

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Ruotsi

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Ranska

**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.