

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

RAVICTI 1,1 g/ml oralna tekućina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml tekućine sadrži 1,1 g glicerolfenilbutirata. To odgovara gustoći od 1,1 g/ml.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna tekućina.

Prozirna, bezbojna do blijedožuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

RAVICTI je indiciran za primjenu kao pomoćna terapija u kroničnom liječenju bolesnika s poremećajima ciklusa ureje, uključujući nedostatak karbamoil fosfat sintetaze I (CPS), ornitin karabamoil transferaze (OTC), argininosukcinat sintetaze (ASS), argininosukcinat liaze (ASL), arginaze I (ARG) i nedostatak ornitin translokaze (sindrom hiperornitinemija-hiperamonemija-homocitrulinurija, HHH) koji se ne mogu liječiti samo ograničavanjem proteina u prehrani i/ili nadomjescima aminokiselina.

RAVICTI se mora uzimati uz ograničen unos proteina prehranom i u nekim slučajevima, uz dodatke prehrani (npr. esencijalne aminokiseline, arginin, citrulin, kalorijske dodatke koji ne sadrže proteine).

4.2 Doziranje i način primjene

RAVICTI treba propisati liječnik iskusan u liječenju poremećaja ciklusa ureje.

Doziranje

RAVICTI se mora uzimati uz ograničen unos proteina prehranom i ponekad uz dodatke prehrani (npr. esencijalne aminokiseline, arginin, citrulin, kalorijske dodatke koji ne sadrže proteine) ovisno o dnevnom unosu proteina prehranom potrebnom za poticanje rasta i razvoja.

Dnevnu dozu treba individualno prilagoditi prema bolesnikovom podnošenju proteina i potrebnom dnevnom unosu proteina prehranom.

Liječenje lijekom RAVICTI možda će biti potrebno tijekom cijelog života osim ako se odabere ortotopna transplantacija jetre.

Odrasli i djeca

Preporučena doza za bolesnike koji prethodno nisu liječeni fenilbutiratnom kiselinom i za bolesnike koji prelaze s natrijevog fenilbutirata ili injekcija natrijevog fenilacetata / natrijevog benzoata na RAVICTI se razlikuju.

Preporučena ukupna dnevna doza lijeka RAVICTI temelji se na veličini površine tijela i kreće se u rasponu od 4,5 ml/m²/dan do 11,2 ml/m²/dan (5,3 g/m²/dan do 12,4 g/m²/dan). Treba uzeti u obzir sljedeće:

Ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti na jednake količine i davati sa svakim obrokom ili hranjenjem (tj. tri do šest puta dnevno). Svaku dozu treba zaokružiti na najbližih 0,1 ml za bolesnike mlađe od 2 godine i 0,5 ml za bolesnike u dobi od 2 godine i starije.

Preporučena početna doza za bolesnike koji prethodno nisu primali fenilbutirat

- 8,5 ml/m²/dan (9,4 g/m²/dan) za bolesnike s površinom tijela < 1,3 m²
- 7 ml/m²/dan (8 g/m²/dan) za bolesnike s površinom tijela ≥ 1,3 m²

Početna doza za bolesnike koji prelaze s natrijevog fenilbutirata na RAVICTI

Bolesnici koji prelaze s natrijevog fenilbutirata na RAVICTI trebaju primati dozu lijeka RAVICTI koja sadrži istu količinu fenilbutiratne kiseline. Konverzija se odvija na sljedeći način:

- Ukupna dnevna doza lijeka RAVICTI (ml) = ukupna dnevna doza tableta natrijevog fenilbutirata (g) x 0,86
- Ukupna dnevna doza lijeka RAVICTI (ml) = ukupna dnevna doza praška natrijevog fenilbutirata (g) x 0,81

Početna doza za bolesnike koji prelaze s injekcija natrijevog fenilacetata / natrijevog benzoata na RAVICTI

Nakon što im se stanje stabilizira i amonijak bude pod kontrolom, bolesnici koji prelaze s natrijevog fenilacetata / natrijevog benzoata na lijek RAVICTI trebaju primati dozu lijeka RAVICTI iz gornjih vrijednosti terapijskog raspona (11,2 ml/m²/dan) uz mjerenje amonijaka u plazmi prema kojem se usmjerava daljnje doziranje.

Preporučeni dnevni raspored doziranja od 8,5 ml/m²/dan do 11,2 ml/m²/dan u razdoblju do 24 sata za bolesnike koji više nemaju hiperamonemiju je sljedeći:

- 1. korak: 100 % doze natrijevog fenilacetata / natrijevog benzoata i 50 % doze lijeka RAVICTI tijekom 4-8 sati;
- 2. korak: 50 % doze natrijevog fenilacetata / natrijevog benzoata i 100 % doze lijeka RAVICTI tijekom 4-8 sati;
- 3. korak: prekid primjene natrijevog fenilacetata / natrijevog benzoata i nastavak punom dozom lijeka RAVICTI u skladu s rasporedom hranjenja tijekom 4-8 sati.

Za podatke o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim svojstvima u ove dobne skupine, vidjeti dijelove 5.1 i 5.2.

Prilagodba doze i praćenje kod odraslih i djece:

Dnevnu dozu treba individualno prilagoditi prema procijenjenom kapacitetu sinteze ureje u bolesnika, ukoliko je ima, toleranciji proteina i dnevnom unosu proteina prehranom potrebnom za poticanje rasta i razvoja. Proteini iz prehrane po težini sadrže otprilike 16 % dušika. Pod pretpostavkom da se oko 47 % dušika iz prehrane izluči kao otpadna tvar, i da će se oko 70 % primijenjene doze 4-fenilbutiratne kiseline (PBA) pretvoriti u urinarni fenilacetilglutamin (U-PAGN), početna procijenjena doza glicerolfenilbutirata za 24-satno razdoblje je 0,6 ml glicerolfenilbutirata po gramu proteina iz prehrane uzetog tijekom 24 sata, pod pretpostavkom da se sav otpadni dušik pokrije glicerolfenilbutiratom i izluči kao fenilacetilglutamin (PAGN).

Prilagodba na temelju amonijaka u plazmi

Dozu glicerolfenilbutirata treba prilagoditi kako bi se postigla razina amonijaka u plazmi natašte, koja je niža od polovice gornje granice normale (GGN) u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih. Kod dojenčadi i mlađe djece (obično mlađe od 6 godina), kada je pretraga amonijaka natašte problematična zbog učestalog uzimanja hrane, prvi jutarnji amonijak treba održavati ispod GGN.

Prilagodba na temelju urinarnog fenilacetilglutamina

Mjerenja U-PAGN se mogu koristiti kao pomoć za određivanje prilagodbe doze glicerolfenilbutirata i procjenu suradljivosti. Jedan gram U-PAGN izlučen tijekom 24 sata pokriva otpadni dušik nastao od 1,4 grama proteina iz prehrane. Ako je izlučivanje U-PAGN nedostavno za pokrivanje dnevnog unosa

proteina iz prehrane, a amonijak natašte je iznad polovice preporučene GGN, dozu glicerolfenilbutirata treba prilagoditi prema više. Količina prilagođene doze treba biti srazmjerna količini proteina iz prehrane koja nije pokrivena, sukladno razini 24-h U-PAGN i procijenjenoj dozi glicerolfenilbutirata potrebnoj po gramu uzetih proteina iz prehrane.

Koncentracije U-PAGN u slučajnom pojedinačnom uzorku urina ispod sljedećih razina mogu upućivati na neodgovarajuću primjenu lijeka i/ili nedostatak suradljivosti:

- 9000 mikrograma (μg)/ml za bolesnike ispod 2 godine starosti
- 7000 mikrograma (μg)/ml za bolesnike ≥ 2 godine starosti s površinom tijela $\leq 1,3$
- 5000 mikrograma (μg)/ml za bolesnike ≥ 2 godine starosti s površinom tijela $> 1,3$

Ako koncentracije U-PAGN u slučajnom pojedinačnom uzorku urina padnu ispod tih razina, procijenite suradljivost bolesnika u uzimanju lijeka i/ili učinkovitost primjene lijeka (npr. preko cjevčice za hranjenje) i razmotrite povećanje doze glicerolfenilbutirata kod suradljivih bolesnika kako bi se postigla optimalna kontrola amonijaka (unutar granice normale za bolesnike ispod 2 godine starosti i manje od polovice GGN kod starijih bolesnika natašte).

Prilagodba na temelju fenilacetata i fenilacetilglutamina u plazmi

Simptomi povraćanja, mučnine, glavobolje, somnolencije, konfuzije ili pospanosti u odsutnosti visoke razine amonijaka ili interkurentne bolesti mogu biti znakovi toksičnosti fenilacetatne kiseline (PAA) (vidjeti dio 4.4, Toksičnost fenilacetatne kiseline). Stoga, mjerenje razine PAA i PAGN u plazmi može biti korisno kao vodič za doziranje. Opaženo je da je omjer PAA i PAGN u plazmi (oboje mjereno u $\mu\text{g}/\text{ml}$) općenito manji od 1 kod bolesnika bez nakupljanja PAA. Kod bolesnika s omjerom PAA i PAGN iznad 2,5, daljnje povećanje doze glicerolfenilbutirata možda neće povećati stvaranje PAGN, čak i ako se povećaju koncentracije PAA u plazmi zbog zasićenja reakcije konjugacije. U tim slučajevima, povećanje učestalosti doziranja može rezultirati nižom razinom PAA u plazmi i omjerom PAA i PAGN. Razine amonijaka moraju se strogo pratiti kod promjene doze glicerolfenilbutirata.

Nedostatak N-acetilglutamat sintaze (NAGS) i CITRINA (citrulinemija tipa 2)

Sigurnost i djelotvornost lijeka RAVICTI za liječenje bolesnika s nedostatkom N-acetilglutamat sintaze (NAGS) i CITRINA (citrulinemija tipa 2) nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Doziranje je isto u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Propuštena doza

Propuštenu dozu treba uzeti čim prije, osim ako je sljedeća planirana doza predviđena unutar 2 sata (za odrasle bolesnike), odnosno unutar 30 minuta (za djecu). U tom slučaju propuštenu dozu treba preskočiti, a liječenje nastaviti prema planiranom rasporedu. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena.

Posebne populacije

Stariji (65 i više godina)

Klinička ispitivanja lijeka RAVICTI nisu uključila dovoljan broj ispitanika u dobi ≥ 65 godina za utvrđivanje odgovaraju li oni drugačije na terapiju od mlađih ispitanika. Općenito treba biti oprezan pri odabiru doze za starije bolesnike, pri čemu treba početi od najniže točke raspona doziranja, uzimajući u obzir veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca i konkomitantnih bolesti ili terapije drugim lijekom.

Oštećenje jetre

Budući da do pretvaranja PAA u PAGN dolazi u jetri, bolesnici s teškim oštećenjem jetre mogu imati smanjenu sposobnost pretvorbe i višu razinu PAA u plazmi te viši omjer PAA i PAGN u plazmi. Stoga, dozu kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre treba početi u najnižoj točki preporučenog raspona doziranja ($4,5 \text{ ml}/\text{m}^2/\text{dan}$) i održavati na najnižoj

dozi potrebnoj za kontrolu razine amonijaka kod bolesnika. Omjer PAA i PAGN u plazmi koji prelazi 2,5 može ukazivati na zasićenje sposobnosti pretvorbe PAA u PAGN i potrebu za smanjenjem doze i/ili povećanjem učestalosti doziranja. Omjer PAA i PAGN u plazmi može biti koristan u praćenju doze. (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje i oštećenjem bubrega; sigurnost glicerolfenilbutirata kod bolesnika s oštećenjem bubrega nije poznata. RAVICTI treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Ti bolesnici po mogućnosti trebaju započeti i održavati terapiju na najnižoj dozi potrebnoj za kontrolu razine amonijaka u krvi.

Način primjene

Peroralna ili gastroenteralna primjena.

RAVICTI treba uzimati s obrocima i primijeniti izravno u usta pomoću štrcaljke za usta. Lijek se ne smije dodavati niti miješati u velikom volumenu druge tekućine jer je glicerolfenilbutirat teži od vode, što može uzrokovati nepotpunu primjenu. Provedena su ispitivanja kompatibilnosti (vidjeti dio 4.5). RAVICTI se može dodati u malu količinu kašice od jabuke, kečap ili kašice od bundeve i treba se uzeti unutar 2 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi (25 °C). Lijek se može miješati s medicinskim formulacijama (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree i Citrulline) i uzeti unutar 2 sata ako se čuva na 25 °C ili unutar 24 sata, ako se čuva u hladnjaku.

Bolesnicima treba savjetovati da u ljekarni nabave štrcaljke za usta s oznakom CE, odgovarajuće veličine za dozu i kompatibilne s integriranim umetkom za štrcaljku u bočici (vidjeti dio 6.6).

Bočicu lijeka RAVICTI potrebno je otvoriti pritiskom na zatvarač i odvrtnjem na lijevu stranu. Vrh štrcaljke za usta treba staviti u integrirani umetak za štrcaljku, te zatim bočicu okrenuti naopako dok je štrcaljka za usta još uvijek umetnuta. Nakon toga, potrebno je napuniti štrcaljku za usta povlačenjem klipa dok se štrcaljka ne napuni propisanom količinom lijeka. Po oralnoj štrcaljki treba kucnuti kako bi izašli mjehurići zraka te je potrebno provjeriti je li štrcaljka napunjena točnom količinom tekućine. Tekućina iz štrcaljke za usta može se progutati ili se štrcaljka za usta može pričvrstiti na gastrostomu ili nazogastričnu sondu. Ista štrcaljka za usta treba se koristiti za sve doze koje se uzimaju u jednom danu. Važno je osigurati da štrcaljka za usta ostane čista i suha između doziranja. Štrcaljka za usta se ne smije ispirati između dnevnih doza jer prisutnost vode uzrokuje razgradnju glicerolfenilbutirata. Bočicu treba čvrsto zatvoriti. Nakon primjene zadnje doze u danu štrcaljku za usta treba baciti.

RAVICTI se može primjenjivati i putem nazogastrične sonde ili gastrostome od silikona medicinskog stupnja s oznakom CE za one bolesnike koji ne mogu uzimati lijek kroz usta.

Za dodatne informacije o načinu primjene i ispitivanjima kompatibilnosti/stabilnosti u primjeni pogledajte dio 6.6.

Priprema za primjenu putem nazogastrične sonde ili gastrostome:

In vitro ispitivanja za procjenu postotka povrata ukupne doze primijenjene putem nazogastrične, nazojejunalne sonde ili gastrostome pokazala su postotak povrata doze > 99 % za doze $\geq$ 1 ml, odnosno 70 % za dozu od 0,5 ml. Bolesnici koji mogu gutati tekućine, RAVICTI trebaju uzeti peroralno, čak i oni s nazogastričnom sondom i/ili gastrostomom. Međutim, bolesnici koji ne mogu gutati tekućine, mogu primiti RAVICTI putem nazogastrične sonde ili gastrostome na sljedeći način:

- Izvući propisanu dozu lijeka RAVICTI iz boce pomoću štrcaljke za usta.
- Postaviti vrh štrcaljke za usta na vrh gastrostome/nazogastrične sonde.
- Pomoću klipa štrcaljke za usta primijeniti lijek RAVICTI u cjevčicu.
- Isprati cjevčicu s 10 ml vode ili medicinske formulacije te pustiti da tekućina oteče nakon primjene.

Ne preporučuje se primijeniti dozu od 0,5 ml ili manju nazogastričnom, gastrostomom ili nazojejunalnom sondom s obzirom na mali povrat lijeka kod doziranja.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar.
- Liječenje akutne hiperamonemije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod jednog dijela bolesnika čak i na liječenju glicerolfenilbutiratom može doći do hiperamonemije, uključujući hiperamonemijsku encefalopatiju.

Smanjena apsorpcija fenilbutirata kod insuficijencije gušterače ili intestinalne malapsorpcije

Egzokrini enzimi gušterače hidroliziraju glicerolfenilbutirat u tankom crijevu odvajajući aktivni dio molekule, fenilbutirat, od glicerola. Ovaj proces omogućuje apsorpciju fenilbutirata u krvotok. Sniženje ili odsutnost enzima gušterače ili crijevna bolest koja uzrokuje malapsorpciju masti mogu rezultirati smanjenjem ili izostankom probave glicerolfenilbutirata i/ili apsorpcije fenilbutirata i smanjenom kontrolom razine amonijaka u plazmi. Razine amonijaka treba pomno pratiti kod bolesnika s insuficijencijom gušterače ili intestinalnom malapsorpcijom.

Neurotoksičnost

U bolesnika s rakom koji su intravenski primali PAA, reverzibilne kliničke manifestacije koje upućuju na neurotoksičnost (npr. mučnina, povraćanje, somnolencija), povezane su s razinama fenilacetata u rasponu od 499 do 1285 µg/ml. Iako one nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje, kod bolesnika s neobjašnjenom somnolencijom, konfuzijom, mučninom i letargijom koji imaju normalnu ili sniženu razinu amonijaka treba posumnjati na visoke razine PAA (osobito u djece u dobi <2 mjeseca).

Ako su simptomi povraćanja, mučnine, glavobolje, somnolencije, konfuzije ili pospanosti prisutni u odsustvu visoke razine amonijaka ili interkurentnih bolesti, treba izmjeriti PAA u plazmi i omjer PAA i PAGN u plazmi i razmotriti smanjenje doze glicerolfenilbutirata ili povećanje učestalosti davanja doze ako razina PAA prelazi 500 µg/ml, a omjer PAA i PAGN u plazmi prelazi 2,5.

Praćenje i laboratorijske pretrage

Dnevnu dozu treba individualno prilagoditi sukladno procijenjenom kapacitetu sinteze ureje bolesnika, ukoliko je ima, profilu aminokiselina, toleranciji proteina i dnevnom unosu proteina prehranom, potrebnom za poticanje rasta i razvoja. Možda će biti potrebne dodatne formulacije aminokiselina za održavanje esencijalnih aminokiselina i aminokiselina razgranatog lanca unutar normalnog raspona. Daljnja prilagodba može se temeljiti na praćenju razina amonijaka u plazmi, glutamina, U-PAGN i/ili PAA i PAGN u plazmi, kao i omjera PAA i PAGN u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Potencijalni utjecaj drugih lijekova na razinu amonijaka

Kortikosteroidi

Primjena kortikosteroida može uzrokovati razgradnju proteina u tijelu i povišenje razine amonijaka u plazmi. Pomno pratite razine amonijaka kod istodobne primjene kortikosteroida i glicerolfenilbutirata.

Valproatna kiselina i haloperidol

Haloperidol i valproatna kiselina mogu potaknuti hiperamonemiju. Pomno pratite razine amonijaka kada je kod bolesnika s poremećajima ciklusa ureje potrebna primjena valproatne kiseline ili haloperidola.

Probenecid

Probenecid može inhibirati izlučivanje metabolita glicerolfenilbutirata, uključujući PAGN, putem bubrega.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Trudnoća

RAVICTI se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje glicerolfenilbutiratom. Vidjeti dio 4.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena lijekova za koje se zna da inhibiraju lipazu treba se vršiti s oprezom budući da lipaza u probavnom sustavu hidrolizira glicerolfenilbutirat u fenilbutiratnu kiselinu i glicerol. To može biti povezano s povećanim rizikom interakcije lijekova s inhibitorima lipaze i s lipazom sadržanom u nadomjesnim terapijama enzima gušterače.

Ne može se isključiti potencijalni učinak na izoenzim CYP2D6 i preporučuje se oprez kod bolesnika koji primaju lijekove supstrate CYP2D6.

Pokazalo se da su glicerolfenilbutirat i/ili njegovi metaboliti, PAA i PBA, slabi induktori enzima CYP3A4 *in vivo*. Izloženost glicerolfenilbutiratu *in vivo* rezultirala je smanjenom sistemskom izloženosti midazolamu za otprilike 32 % i povećanom izloženosti 1-hidroksi metabolitu midazolama, što upućuje na to da doziranje glicerolfenilbutirata u stanju dinamičke ravnoteže rezultira indukcijom enzima CYP3A4. Postoji potencijal za interakciju glicerolfenilbutirata kao induktora CYP3A4 i onih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem enzima CYP3A4. Stoga se terapijski učinci i/ili razine metabolita lijekova, uključujući neke oralne kontraceptive koji su supstrati za ovaj enzim, mogu smanjiti i njihovi puni učinci ne mogu se jamčiti, nakon istodobne primjene glicerolfenilbutirata.

Ostali lijekovi poput kortikosteroida, valproatne kiseline, haloperidola i probenecida potencijalno mogu utjecati na razine amonijaka, vidjeti dio 4.4.

Učinci glicerolfenilbutirata na izoenzim 2C9 citokroma P450 (CYP) i mogućnost interakcije s celekoksibom ispitani su u ljudi, no nisu opaženi dokazi interakcije.

Učinci glicerolfenilbutirata na druge CYP izoenzime nisu ispitivani kod ljudi i ne mogu se isključiti.

Ispitivanja kompatibilnosti su dokazala kemijsku i fizikalnu stabilnost glicerolfenilbutirata u primjeni sa sljedećom hranom i nadomjescima prehrane: kašica od jabuke, kečap, kašica od bundeve i pet medicinskih formulacija (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree i Citrulline) koje obično uzimaju bolesnici s poremećajima ciklusa ureje (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Primjena lijeka RAVICTI u žena reproduktivne dobi mora biti popraćena primjenom učinkovite kontracepcije (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Podaci o primjeni glicerolfenilbutirata u trudnica su ograničeni.

Glicerolfenilbutirat se ne smije koristiti tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje glicerolfenilbutiratom (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se glicerolfenilbutirat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja glicerolfenilbutiratom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Glicerolfenilbutirat nije imao učinka na plodnost ni reproduktivnu funkciju mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o plodnosti u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

RAVICTI može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer liječenje glicerolfenilbutiratom može uzrokovati omaglicu ili glavobolje (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ni raditi sa strojevima dok imaju ove nuspojave.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ocjena nuspojava temeljila se na izloženosti 114 bolesnika s poremećajima ciklusa ureje (65 odraslih i 49 djece u dobi od 2 mjeseca do 17 godina) s nedostatkom CPS-a, OTC-a, ASS-a, ASL-a, ARG-a ili HHH-om tijekom 4 kratkoročna i 3 dugoročna klinička ispitivanja, u kojima je 90 bolesnika završilo 12-mjesečno ispitivanje (medijan izloženosti = 51 tjedan).

Na početku liječenja može se pojaviti bol u abdomenu, mučnina, proljev i/ili glavobolja; te nuspojave obično nestanu unutar nekoliko dana, čak i ako se liječenje nastavi. Najčešće prijavljene nuspojave (>5 %) tijekom liječenja glicerolfenilbutiratom bile su proljev, flatulencija i glavobolja (svaka 8,8 %); smanjen apetit (7,0 %), povraćanje (6,1 %); i umor, mučnina te neuobičajen miris kože (svaka 5,3 %).

Dodatne nuspojave procijenjene su u jednom kliničkom ispitivanju koje je uključilo 16 bolesnika s poremećajima ciklusa ureje mlađih od 2 mjeseca. Medijan izloženosti iznosio je 10 mjeseci (raspon: 2-20 mjeseci).

Tablični prikaz nuspojava

U nastavku su navedene nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Bilo koja nuspojava prijavljena kod jednog bolesnika zadovoljila je kriterije za kategoriju „manje često“. Zbog malog broja bolesnika s poremećajima ciklusa ureje i male veličine populacije u bazi podataka o sigurnosti primjene lijeka (N=114), nije poznata učestalost nuspojava za kategorije „rijetko“ i „vrlo rijetko“.

Tablica 1. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Gastrointestinalna virusna infekcija
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjen apetit, povećan apetit
	Manje često	Hipoalbuminemija, hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Odbojnost prema hrani
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica, glavobolja, tremor
	Manje često	Disgeuzija, letargija, parestezija, psihomotorna hiperaktivnost, somnolencija, poremećaj govora
	Manje često	Stanje smetenosti, depresivno raspoloženje
Srčani poremećaji	Manje često	Ventrikularna aritmija
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Disfonija, epistaksa, začepljenje nosa, orofaringealna bol, nadraženo grlo
Poremećaji probavnog sustava	Često	Flatulencija, proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, dispepsija, distenzija abdomena, konstipacija, nelagoda u ustima, dizanje želuca
	Manje često	Nelagoda u abdomenu, abnormalna stolica, suhoća usta, podrigivanje, hitni nagon na stolicu, bol u gornjem i/ili donjem dijelu abdomena, bolna defekacija, steatoreja, stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Bol žučnjaka
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Neuobičajen miris kože, akne
	Manje često	Alopecija, hiperhidroza, osip sa svrbežom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Bol u leđima, oticanje zglobova, spazmi mišića, bol u ekstremitetima, plantarni fasciitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Bol mokraćnog mjehura
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Metroragija
	Manje često	Amenoreja, neredovita menstruacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor, periferni edem
	Manje često	Glad, pireksija
Pretrage	Često	Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povećani anionski jaz (engl. <i>anion gap</i>), smanjen broj limfocita, smanjena razina vitamina D
	Manje često	Povišen kalij u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, abnormalni elektrokardiogram, povišen lipoprotein niske gustoće, produljeno protrombinsko vrijeme, povišen broj leukocita, povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine

Nuspojave prijavljene kod više pedijatrijskih nego odraslih bolesnika tijekom dugotrajnog liječenja glicerolfenilbutiratom uključivale su bol u gornjem dijelu abdomena (3 od 49 pedijatrijskih [6,1 %] naspram 1 od 51 odraslih bolesnika [2,0 %]) i povećani anionski jaz (2 od 49 pedijatrijskih bolesnika [4,1 %] naspram 0 od 51 odraslih [0 %]).

U dodatnom dugotrajnom (24 mjeseca), nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju, sigurnost lijeka RAVICTI procijenjena je u 16 bolesnika s poremećajima ciklusa ureje mlađih od 2 mjeseca i 10 pedijatrijskih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine. Medijan izloženosti iznosio je 10 mjeseci (raspon: 2-20 mjeseci), a medijan izloženosti u dobnoj skupini od 2 mjeseca do manje od 2 godine iznosio je 9 mjeseci (raspon: 0,2-20,3 mjeseci). Nuspojave su sažeto prikazane u daljnjem tekstu.

Tablica 2. Popis nuspojava u bolesnika mlađih od 2 mjeseca

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Ukupno (N=16)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	2 (12,5 %)
anemija	1 (6,3 %)
trombocitoza	1 (6,3 %)
Poremećaji metabolizma i prehrane	1 (6,3 %)
hipofagija	1 (6,3 %)
Poremećaji probavnog sustava	3 (18,8 %)
proljevi	2 (12,5 %)
konstipacija	1 (6,3 %)
vjetрови	1 (6,3 %)
gastroezofagealna refluksna bolest	1 (6,3 %)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	3 (18,8 %)
osip	3 (18,8 %)
Pretrage	4 (25 %)
snižena razina aminokiselina	1 (6,3 %)
povišena gama-glutamil transferaza	1 (6,3 %)
povišeni jetreni enzimi	1 (6,3 %)
povišene transaminaze	1 (6,3 %)

Tablica 3. Popis nuspojava u bolesnika u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam	Ukupno (N=10)
Poremećaji probavnog sustava	2 (20 %)
konstipacija	1 (10 %)
proljevi	1 (10 %)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	2 (20 %)
ekcem	1 (10 %)
brazdanje noktiju	1 (10 %)
osip	1 (10 %)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

PAA, aktivni metabolit glicerolfenilbutirata, povezan je sa znakovima i simptomima neurotoksičnosti (vidjeti dio 4.4) i mogao bi se nakupljati kod bolesnika koji prime prekomjernu dozu. U slučaju

predoziranja, treba prekinuti s uzimanjem lijeka i pratiti bolesnika za bilo kakve znakove ili simptome nuspojava.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX09

Mehanizam djelovanja

Glicerolfenilbutirat je lijek koji veže dušik. On je triglicerid koji sadrži 3 molekule PBA vezane za glavni lanac glicerola.

Poremećaji ciklusa ureje su nasljedni nedostaci enzima ili prijenosnika potrebnih za sintezu ureje iz amonijaka (NH_3 , NH_4^+). Izostanak tih enzima ili prijenosnika rezultira nakupljanjem toksičnih razina amonijaka u krvi i mozgu bolesnika. Glicerolfenilbutirat se hidrolizira lipazama gušterače do PBA koja se pretvara beta oksidacijom u PAA, aktivni dio glicerolfenilbutirata. PAA se konjugira s glutaminom (koji sadrži 2 molekule dušika) acetilacijom u jetri i bubrezima kako bi nastao PAGN, koji se izlučuje putem bubrega. PAGN, poput ureje, na molarnoj bazi sadrži 2 mola dušika i omogućuje alternativan put izlučivanja otpadnog dušika.

Farmakodinamički učinci

Farmakološki učinci

U združenoj analizi ispitivanja u kojima su bolesnici prešli s natrijevog fenilbutirata na glicerolfenilbutrat, AUC_{0-24} amonijaka bio je 774,11 odnosno 991,19 [(mikromol/l)*sat] tijekom liječenja glicerolfenilbutiratom odnosno natrijevim fenilbutiratom (n=80, omjer geometrijskih sredina 0,84; 95 %-tni interval pouzdanosti 0,740; 0,949).

Elektrofiziologija srca

Učinak višestrukih doza glicerolfenilbutirata u dozi od 13,2 g/dan i 19,8 g/dan (oko 69 % odnosno 104 % maksimalne preporučene dnevne doze) na QTc interval procijenjen je u ukriženom, randomiziranom ispitivanju s placebom i aktivnom kontrolom (moksifloksacin od 400 mg), s četiri terapijske skupine, na 57 zdravih ispitanika. Gornja granica jednostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti za najdulji QTc prilagođen za placebo i korigiran za početnu vrijednost, temeljem individualne metode korekcije (QTcI) za glicerolfenilbutirat, bio je ispod 10 ms, pokazujući da glicerolfenilbutirat nije imao učinak produljenja QT/QTc intervala. Osjetljivost testa potvrđena je značajnim produljenjem QTc-a kod pozitivne kontrole, moksifloksacina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja u odraslih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje

Slijepo, ukriženo, 4-tjedno ispitivanje neinferiornosti s aktivnom kontrolom (ispitivanje 1)

Randomizirano, dvostruko slijepo, ukriženo ispitivanje neinferiornosti s aktivnom kontrolom (ispitivanje 1) uspoređivalo je ekvivalentne doze glicerolfenilbutirata sa natrijevim fenilbutiratom procjenom 24-satnih razina amonijaka u venama bolesnika s poremećajima ciklusa ureje koji su primali natrijev fenilbutirat prije uključivanja u skupinu za kontrolu svojeg poremećaja ciklusa ureje. Bolesnici su trebali imati dijagnosticirani poremećaj ciklusa ureje koji uključuje nedostatak CPS-a, OTC-a ili ASS-a, potvrđen enzimatskim, biokemijskim ili genetičkim testovima. Bolesnici nisu smjeli imati kliničke dokaze hiperamonemije kod uključivanja i nisu smjeli primati lijekove za koje se zna da povećavaju razinu amonijaka (npr. valproat), povećavaju katabolizam proteina (npr. kortikosteroidi), ili značajno utječu na bubrežni klirens (npr. probenecid).

Glicerolfenilbutirat bio je neinferioran natrijevom fenilbutiratu s obzirom na 24-satni AUC amonijaka. U ovoj analizi procijenjena su četrdeset četiri bolesnika. Srednji 24-satni AUC-ovi amonijaka u venskoj krvi tijekom doziranja u stanju dinamičke ravnoteže bili su 866 mikromola/l*sat odnosno 977 mikromola/l*sat s glicerolfenilbutiratom, odnosno natrijevim fenilbutiratom (n = 44, omjer geometrijskih sredina 0,91; 95 % intervali pouzdanosti 0,799; 1,034).

U skladu s razinom amonijaka u plazmi, razine glutamina u krvi bile su niže tijekom liječenja glicerolfenilbutiratom u usporedbi s natrijevim fenilbutiratom u svakoj skupini ukriženog ispitivanja (smanjenje od $44,3 \pm 154,43$ mikromola/l nakon glicerolfenilbutirata u usporedbi s NaPBA; p = 0,064, upareni t-test; p = 0,048, Wilcoxonov test sume rangova).

Otvoreni, nekontrolirani nastavak ispitivanja u odraslih

Dugoročno (12-mjesečno), nekontrolirano, otvoreno ispitivanje (ispitivanje 2) provedeno je za procjenu mjesečne kontrole amonijaka i hiperamonemijske krize u 12-mjesečnom razdoblju. U ispitivanje je uključen ukupno 51 odrastao bolesnik s nedostatkom CPS-a, OTC-a, ASS-a, ASL-a, ARG-a i HHH-om i svi osim njih 6 prešli su s natrijevog fenilbutirata na ekvivalentne doze glicerolfenilbutirata. Razine amonijaka u venskoj krvi praćene su na mjesečnoj osnovi. Srednje vrijednosti amonijaka u venskoj krvi natašte kod odraslih u ispitivanju 2 su bile u granicama normale tijekom dugotrajnog liječenja glicerolfenilbutiratom (raspon: 6-30 mikromol/l). Od 51 odraslog bolesnika koji je sudjelovao u ispitivanju 2, 7 bolesnika (14 %) je prijavilo ukupno 10 hiperamonemijskih kriza tijekom liječenja glicerolfenilbutiratom u usporedbi s 9 bolesnika (18 %) koji su prijavili ukupno 15 kriza u 12 mjeseci prije ulaska u ispitivanje kada su bili liječeni natrijevim fenilbutiratom.

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje

Djelotvornost glicerolfenilbutirata u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 mjeseca do 17 godina uključujući nedostatak OTC-a, ASS-a, ASL-a i ARG-a procijenjena je u 2 otvorena ispitivanja fiksnog slijeda liječenja, s natrijevim fenilbutiratom, u usporedbi s ekvivalentnim doziranjem glicerolfenilbutirata (ispitivanja 3 i 4). Ispitivanje 3 trajalo je 14 dana, a ipitivanje 4 trajalo je 10 dana.

Utvrđeno je da je glicerolfenilbutirat neinferioran natrijevom fenilbutiratu s obzirom na kontrolu amonijaka u oba ta pedijatrijska ispitivanja. U združenoj analizi kratkoročnih ispitivanja na djeci (ispitivanje 3 i ispitivanje 4), razina amonijaka u plazmi bila je značajno niža nakon prelaska na glicerolfenilbutirat; AUC₀₋₂₄ amonijaka bio je 626,79 odnosno 871,72 (mikromol/l)*sat tijekom liječenja glicerolfenilbutiratom odnosno natrijevim fenilbutiratom (n = 26, omjer geometrijskih sredina 0,79; 95 % interval pouzdanosti 0,647; 0,955).

Srednje razine glutamina u krvi također su bile ne značajno niže nakon liječenja glicerolfenilbutiratom u usporedbi s liječenjem natrijevim fenilbutiratom za $-45,2 \pm 142,94$ mikromola/l (p = 0,135, upareni t-test; p = 0,114, Wilcoxonov test sume rangova).

Otvoreni, nekontrolirani nastavci ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika

Dugoročna (12-mjesečna), nekontrolirana, otvorena ispitivanja provedena su u svrhu procjene mjesečne kontrole amonijaka i hiperamonemijske krize u 12-mjesečnom razdoblju u tri ispitivanja (ispitivanje 2 u koje su bili uključeni i odrasli, te nastavci ispitivanja 3 i 4). Bilo je uključeno ukupno 49 djece u dobi od 2 mjeseca do 17 godina s nedostatkom OTC-a, ASS-a, ASL-a i ARG-a, a sva osim 1 prešla su s natrijevog fenilbutirata na glicerolfenilbutirat. Srednje vrijednosti amonijaka u venskoj krvi natašte su bile u granicama normale tijekom dugotrajnog liječenja glicerolfenilbutiratom (raspon: 17-25 mikromol/l). Od 49 pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u tim nastavcima ispitivanja, 12 bolesnika (25 %) je prijavilo ukupno 17 hiperamonemijskih kriza tijekom liječenja glicerolfenilbutiratom u usporedbi s 38 kriza kod 21 bolesnika (43 %) u 12 mjeseci prije ulaska u ispitivanje kada su bili liječeni natrijevim fenilbutiratom.

Otvoreno, dugoročno ispitivanje (ispitivanje 5) provedeno je kako bi se ocijenila kontrola amonijaka u pedijatrijskih bolesnika s poremećajem ciklusa ureje. Ispitivanje je uključilo ukupno 45 pedijatrijskih

bolesnika s poremećajem ciklusa ureje u dobi između 1 i 17 godina koji su završili ispitivanje 2 te sigurnosne nastavke ispitivanja 3 i 4. Sudjelovanje u ispitivanju trajalo je od 0,2 do 5,9 godina. Razine amonijaka u venskoj krvi praćene su najmanje svakih 6 mjeseci. Srednja vrijednost razina amonijaka u venskoj krvi pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju 5 bila je unutar granica normale tijekom dugoročnog (24 mjeseca) liječenja glicerolfenilbutiratom (raspon: 15-25 mikromol/l). Od 45 pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u otvorenom liječenju glicerolfenilbutiratom, 11 bolesnika (24 %) prijavilo je ukupno 22 hiperamonemijske krize.

U dodatnom dugotrajnom (24 mjeseca), nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju, sigurnost lijeka RAVICTI procijenjena je u 16 bolesnika s poremećajima ciklusa ureje mlađih od 2 mjeseca i 10 pedijatrijskih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine.

Ispitivanje u djece mlađe od 2 mjeseca

Ukupno je 16 pedijatrijskih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje mlađih od 2 mjeseca sudjelovalo u dugotrajnom (24 mjeseca), nekontroliranom, otvorenom ispitivanju, od kojih je 10 prešlo s natrijevog fenilbutirata na lijek RAVICTI. Tri bolesnika prethodno nisu bila liječena, dok su tri dodatna bolesnika postupno prekinula primanje intravenskog natrijevog benzoata i natrijevog fenilacetata dok im se uvodio RAVICTI. Svi su bolesnici uspješno prešli na RAVICTI u roku od 3 dana. Uspješan prelazak definiran je kao izostanak znakova i simptoma hiperamonemije i vrijednost amonijaka u venskoj krvi manja od 100 mikromol/l. Srednje vrijednosti normaliziranih vrijednosti amonijaka u venskoj krvi u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 mjeseca bile su unutar normalnih granica tijekom dugotrajnog liječenja glicerolfenilbutiratom (raspon: 35-94 mikromol/l).

Hiperamonemija je zabilježena u 5 (50 %) ispitanika u dobi < 1 mjeseca (kod svih ozbiljna, ali ne smrtonosna) i 1 ispitanika (16,7 %) u dobi od 1-2 mjeseca (nije bila ozbiljna), što je sukladno s težim oblicima bolesti koji se dijagnosticiraju u neonatalnom razdoblju. U 4 od 5 ispitanika u dobi < 1 mjeseca, mogući rizični čimbenici uključivali su infekciju kao okidač, hiperamonemijsku krizu na početku ispitivanja i propuštenu dozu. U preostala 2 ispitanika (jednog u dobi < 1 mjeseca i drugog u dobi od 1-2 mjeseca) nije zabilježen nijedan okidač koji je potaknuo hiperamonemiju ni propuštena doza. Prilagodba doze provedena je u 3 ispitanika u dobi < 1 mjeseca.

Ispitivanje u djece u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine

Ukupno je 10 pedijatrijskih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine sudjelovalo u dugotrajnom (24 mjeseca), nekontroliranom, otvorenom ispitivanju, od kojih je 6 bolesnika prešlo s natrijevog fenilbutirata na RAVICTI, a jedan je bolesnik prešao s natrijevog fenilbutirata i natrijevog benzoata. Dva bolesnika prethodno nisu bila liječena, a jedan dodatni bolesnik postupno je prekinuo primati intravenski natrijev benzoat i natrijev fenilacetat dok se uvodio RAVICTI.

Devet je bolesnika uspješno prešlo na RAVICTI u roku od 4 dana, nakon čega su promatrani 3 dana, što je ukupno 7 dana. Uspješni prelazak definiran je kao izostanak znakova i simptoma hiperamonemije i vrijednost amonijaka u venskoj krvi manja od 100 mikromol/l. Jedan dodatni bolesnik razvio je hiperamonemiju 3. dana primjene te imao kirurške komplikacije (perforaciju crijeva i peritonitis) nakon postavljanja jejunalne sonde 4. dana. Taj je bolesnik razvio hiperamonemijsku krizu 6. dana i nakon toga umro od sepse zbog peritonitisa, što nije bilo povezano s lijekom. Iako su dva bolesnika 7. dana imala vrijednosti amonijaka 150 mikromol/l odnosno 111 mikromol/l, nijedan nije imao znakove i simptome hiperamonemije.

U tri je bolesnika zabilježeno ukupno 7 hiperamonemijskih kriza definiranih kao znakovi i simptomi sukladni s hiperamonemijom (kao što su učestalo povraćanje, mučnina, glavobolja, letargija, razdražljivost, ratobornost i/ili somnolencija) povezanom s visokim razinama amonijaka u venskoj krvi, zbog čega je bila potrebna medicinska intervencija. Hiperamonemijske krize bile su izazvane povraćanjem, infekcijom gornjih dišnih putova, gastroenteritisom, smanjenim kalorijskim unosom ili događaj koji je izazvao hiperamonemijsku krizu nije bio utvrđen (3 događaja). Jedan dodatni bolesnik jedanput je imao razinu amonijaka u venskoj krvi koja je bila viša od 100 mikromol/l, ali nije bila povezana s hiperamonemijskom krizom.

Nuspojave su sažeto prikazane u dijelu 4.8.

Malo je vjerojatan povrat postojećeg neurološkog poremećaja na normalu nakon liječenja, a kod nekih bolesnika može se nastaviti neurološko pogoršanje.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

RAVICTI je prolijek PBA. Nakon peroralnog uzimanja, PBA se oslobađa s glavnog lanca glicerola u gastrointestinalni trakt lipazama gušterače. PBA dobiven iz glicerolfenilbutirata dalje prelazi u PAA β -oksidacijom.

Kod zdravih odraslih bolesnika koji natašte primaju jednu oralnu dozu od 2,9 ml/m² glicerolfenilbutirata, vršne razine PBA, PAA i PAGN u plazmi postignute su nakon 2, 4, odnosno 4 sata. Nakon primjene jedne doze glicerolfenilbutirata, koncentracije PBA u plazmi mogle su se odrediti u 15 od 22 ispitanika kod prvog uzorkovanja nakon doze (0,25 sati). Srednja najviša koncentracija (C_{max}) za PBA, PAA i PAGN bila je 37,0 mikrograma/ml, 14,9 mikrograma/ml, odnosno 30,2 mikrograma/ml. Kod zdravih ispitanika u plazmi nije otkriven nepromijenjeni glicerolfenilbutirat.

Kod zdravih ispitanika došlo je do povećanja sistemske izloženosti PAA, PBA i PAGN ovisno o dozi. Nakon davanja doze glicerolfenilbutirata od 4 ml tijekom 3 dana (3 puta dnevno), srednji C_{max} i AUC bili su 66 μ g/ml i 930 μ g•h/ml za PBA, odnosno 28 mikrograma /ml i 942 μ g•h/ml za PAA. U istom ispitivanju, nakon 6 ml glicerolfenilbutirata tijekom 3 dana (3 puta dnevno), srednji C_{max} i AUC bili su 100 μ g/ml i 1 400 μ g•h/ml za PBA, odnosno 65 μ g/ml i 2064 μ g•h/ml za PAA.

Kod odraslih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje koji su primali višestruke doze glicerolfenilbutirata, najviše koncentracije PBA, PAA i PAGN u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{max, ss}$) postignute su 8, 12, odnosno 10 sati nakon prve dnevne doze. Nepromijenjeni glicerolfenilbutirat nije se mogao otkriti u plazmi bolesnika s poremećajima ciklusa ureje.

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje i simulacija doziranja upućuju na zaključak da PBA ulazi u krvotok 70-75 % polaganije kod peroralnog davanja u obliku glicerolfenilbutirata u usporedbi s natrijevim fenilbutiratom i nadalje upućuju na zaključak da je površina tijela najznačajnija kovarijanca koja pojašnjava varijabilnost klirensa PAA.

Distribucija

In vitro, opseg vezanja na proteine ljudske plazme za 14C–označene metabolite iznosio je od 80,6 % do 98,0 % za PBA (više od 1 do 250 mikrograma/ml), i od 37,1 % do 65,6 % za PAA (više od 5 do 500 mikrograma/ml). Vezanje PAGN na proteine bilo je od 7 % do 12 % i nisu zabilježeni učinci na koncentracije.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, lipaze gušterače hidroliziraju glicerolfenilbutirat i oslobađaju PBA. PBA prolazi β -oksidaciju do PAA koja se konjugira s glutaminom u jetri i bubrezima putem enzima fenilacetil-CoA: Lglutamin - N-acetiltransferaze, te nastaje PAGN. PAGN se naknadno izlučuje mokraćom.

Povećanje omjera PAA i PAGN u plazmi s povećanjem doze i s povećanjem težine oštećenja jetre ukazuje na zasićenje konjugacije PAA s glutaminom kako bi se stvorio PAGN.

Kod zdravih ispitanika, nakon primjene 4 ml, 6 ml i 9 ml 3 puta dnevno tijekom 3 dana, omjer srednjeg AUC_{0-23h} PAA i PAGN bio je 1, 1,25, odnosno 1,6. U odvojenom ispitivanju, kod bolesnika s oštećenom jetrom (Child-Pugh B i C), omjeri srednjih vrijednosti PAA i PAGN kod bolesnika koji su

primali doze od 6 ml i 9 ml dvaput dnevno bile su u rasponu od 0,96 do 1,28, i za bolesnike koji su primali dozu od 9 ml dvaput dnevno bili su u rasponu od 1,18 do 3,19.

U *in vitro* ispitivanjima, specifična aktivnost lipaza za glicerolfenilbutirat opažena je ovim padajućim slijedom: trigliceridna lipaza gušterače, karboksil ester lipaza, i protein 2 povezan s lipazom gušterače. Nadalje, glicerolfenilbutirat se hidrolizirao *in vitro* esterazama u ljudskoj plazmi. U tim *in vitro* ispitivanjima, potpun nestanak glicerolfenilbutirata nije proizveo molarni ekvivalent PBA, upućujući na stvaranje mono- ili bis-ester metabolita. Međutim, stvaranje mono- ili bis-estera nije se ispitivalo na ljudima.

Eliminacija

Srednji (SD) postotak primijenjenog PBA izlučenog kao PAGN bio je približno 68,9 % (17,2) u odraslih i 66,4 % (23,9) kod pedijatrijskih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje u stanju dinamičke ravnoteže. PAA i PBA predstavljali su manje metabolite u mokraći, a na svaki je otpadalo <1 % primijenjene doze PBA.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju u bolesnika s klinički dekompenziranom cirozom i hepatičkom encefalopatijom (Child-Pugh B i C), srednji $C_{\max}$ PAA bio je 144 µg/ml (raspon: 14-358 µg/ml) nakon dnevne doze od 6 ml glicerolfenilbutirata dvaput dnevno, dok je srednji $C_{\max}$ PAA bio 292 µg/ml (raspon: 57-655 µg/ml) nakon dnevne doze od 9 ml glicerolfenilbutirata dvaput dnevno. Omjer srednjih vrijednosti za PAA i PAGN kod svih bolesnika koji su primali dozu od 6 ml dvaput dnevno bio je u rasponu od 0,96 do 1,28 i za bolesnike koji su primali dozu od 9 ml dvaput dnevno bio je u rasponu od 1,18 do 3,19. Nakon višestrukih doza, koncentracija PAA >200 µg/l povezivala se s omjerom koncentracija PAA i PAGN u plazmi iznad 2,5.

Ti nalazi skupno upućuju na zaključak da pretvorba PAA u PAGN može biti oslabljena kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre i da omjer PAA i PAGN u plazmi >2,5 identificira bolesnike s rizikom od povišenih razina PAA.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika glicerolfenilbutirata kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one sa završnim stadijem bolesti bubrega ili one na hemodijalizi, nije ispitivana.

Spol

Kod zdravih odraslih dobrovoljaca, učinak spola utvrđen je za sve metabolite, pri čemu su žene općenito imale više koncentracije svih metabolita u plazmi od muškaraca pri određenoj razini doze. Kod zdravih dobrovoljaca ženskog spola, srednji $C_{\max}$ za PAA bio je 51 % i 120 % viši nego kod dobrovoljaca muškog spola nakon primjena doze od 4 ml odnosno 6 ml 3 puta dnevno tijekom 3 dana. Srednji AUC_{0-23h} normaliziran za dozu za PAA bio je 108 % viši kod ženskih nego kod muških ispitanika. Međutim, doziranje kod bolesnika s poremećajima ciklusa ureje mora se individualizirati na osnovi specifičnih metaboličkih potreba i rezidualnog enzimskog kapaciteta bolesnika, neovisno o spolu.

Pedijatrijska populacija

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje i simulacije doziranja upućuju na to da je površina tijela najznačajnija kovarijanca koja objašnjava varijabilnost klirensa PAA. Klirens PAA bio je 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h odnosno 24,4 l/h za bolesnike s poremećajima ciklusa ureje u dobi ≤ 2, 3 do 5, 6 do 11 odnosno 12 do 17 godina. U 16 pedijatrijskih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje mlađima od 2 mjeseca, klirens PAA iznosio je 3,8 l/h. Kod 7 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine koji su primali lijek RAVICTI do 12 mjeseci, koncentracije PAA, PBA i PAGN nisu se povećavale u razdoblju liječenja a ukupni medijani koncentracija PAA, PBA i PAGN kod tih bolesnika bili su slični onima zabilježenima kod starijih pedijatrijskih dobnih skupina.

Srednja vrijednost omjera vršnih vrijednosti PAA i PAGN u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje u dobi od rođenja do manje od 2 mjeseca bila je viša (srednja vrijednost: 1,65; raspon 0,14-7,07) nego u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine (srednja vrijednost 0,59; raspon 0,17-1,21). U ispitnika u dobi < 2 mjeseca nije opažena PAA toksičnost.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Karcinogeneza

U ispitivanju na štakorima, glicerolfenilbutirat uzrokovao je statistički značajno povećanje incidencije adenoma acinarnih stanica gušterače, karcinoma, i kombiniranog adenoma ili karcinoma u mužjaka i ženki pri dozi od 4,7 odnosno 8,4 puta višoj od doze za odrasle bolesnike, (6,87 ml/m²/dan temeljem kombiniranih AUC-ova za PBA i PAA). Incidencija sljedećih tumora također je bila veća kod ženki štakora: adenom folikularnih stanica štitnjače, karcinom i kombinirani adenom ili karcinom, kombinirani adenom ili karcinom nadbubrežne žlijezde, cervikalni švanom, uterini endometrijski stromalni polip i kombinirani polip ili sarkom.

Glicerolfenilbutirat nije bio tumorogen u dozama do 1000 mg/kg/dan u 26-tjednom ispitivanju na miševima.

Glicerolfenilbutirat ispitivan je u rasponu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti i nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Smanjenje plodnosti

Glicerolfenilbutirat nije imao učinak na plodnost ni reproduktivnu funkciju mužjaka i ženki štakora pri razinama jednakim kliničkoj izloženosti, međutim, u peroralnim dozama do oko 7 puta višima od doza za odrasle bolesnike, zabilježena je toksičnost za majke kao i za mužjake, a broj nevjabilnih embrija se povećao.

Ispitivanja razvoja

Peroralna primjena glicerolfenilbutirata u razdoblju organogeneze štakora i kunića nije imalo učinka na embriofetalni razvoj u dozi 2,7 i 1,9 puta višoj od doze za odrasle bolesnike. Međutim, toksičnost za majke i štetni učinci na embriofetalni razvoj uključujući smanjenu težinu ploda i razvoj cervikalnih rebra zabilježeni su u ispitivanju na štakorima s dozom približno 6 puta većom od doze za odrasle bolesnike temeljem kombiniranih AUC-ova za PBA i PAA. Nisu zabilježene razvojne abnormalnosti kod štakora tijekom 92 dana nakon okota nakon peroralne primjene gravidnim štakorima, tijekom organogeneze i laktacije.

Ispitivanje na mladim životinjama

U ispitivanju na mladuncima štakora s dnevnom oralnom dozom danom 2 dana nakon okota do parenja i gravidnosti nakon sazrijevanja, konačna tjelesna težina smanjivala se ovisno o dozi kod mužjaka i ženki do 16 %, odnosno 12 %. Plodnost (broj gravidnih štakora) smanjio se za 25 %, pri dozi 2,6 puta višoj od doze za odrasle bolesnike. Embriotoksičnost (povećane resorpcije) i smanjena veličina legla također su zabilježeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja bočica, lijek se mora upotrijebiti u roku od 14 dana, a bočicu i njezin sadržaj baciti, čak i ako nije prazna.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa III sa zatvaračem sigurnim za djecu od polietilena visoke gustoće (HDPE) s integriranim umetkom za štrcaljku.

Jedna bočica sadrži 25 ml tekućine.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ovisno o volumenu propisane doze bolesnicima treba savjetovati da u ljekarni nabave štrcaljke za usta s oznakom CE, odgovarajuće veličine za dozu i kompatibilne s umetkom za štrcaljku na bočici.

Svaki dan se treba koristiti jedna štrcaljka za usta. Štrcaljka za usta ne smije se ispirati između dnevnih doza jer unošenje vode uzrokuje razgradnju glicerolfenilbutirata. Nakon primjene zadnje doze svakog dana potrebno je baciti štrcaljku za usta.

Dokazana je kemijska kompatibilnost glicerolfenilbutirata s nazogastričnim, gastrostomskim i nazojejunalnim sondama od silikona medicinskog stupnja. *In vitro* ispitivanja za procjenu postotka povrata ukupne doze primijenjene putem nazogastrične sonde ili gastrostome pokazala su da je postotak povrata doze > 99 % za doze > 1 ml, odnosno 70 % za dozu od 0,5 ml. Stoga se preporučuje uporaba nazogastrične, nazojejunalne sonde ili gastrostome samo za primjenu doza $\geq$ 1 ml. Ako postoji potreba za primjenom doze od 0,5 ml ili manje takvim nazogastričnim, gastrostomskim ili nazojejunalnim sondama, treba uzeti u obzir niski povrat lijeka kod doziranja.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1062/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studenog 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25/08/2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Švedska

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

RAVICTI 1,1 g/ml oralna tekućina
glicerolfenilbutirat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 1,1 g glicerolfenilbutirata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna tekućina.
1 bočica od 25 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta ili gastroenteralna primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 14 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1062/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RAVICTI

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

RAVICTI 1,1 g/ml oralna tekućina
glicerolfenilbutirat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 1,1 g glicerolfenilbutirata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna tekućina.
25 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta ili gastroenteralna primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 14 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1062/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

RAVICTI 1,1 g/ml oralna tekućina glicerolfenilbutirat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je RAVICTI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RAVICTI
3. Kako uzimati RAVICTI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati RAVICTI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je RAVICTI i za što se koristi

RAVICTI sadrži djelatnu tvar glicerolfenilbutirat koja se koristi za liječenje šest poznatih poremećaja ciklusa ureje u odraslih i djece. Poremećaji ciklusa ureje uključuju nedostatak nekih jetrenih enzima kao što su primjerice karbamoil fosfat sintetaze I (CPS), ornitin karbamoiltransferaze (OTC), argininosukcinat sintetaze (ASS), argininosukcinat liaze (ASL), arginaze I (ARG) i ornitin translokaze (sindrom hiperornitinemija-hiperamonemija-homocitrulinurija, HHH).

RAVICTI se mora uzimati uz prehranu s ograničenim unosom proteina, a u nekim slučajevima i uz dodatke prehrani poput esencijalnih aminokiselina (arginin, citrulin, kalorijski dodaci koji ne sadrže proteine).

O poremećajima ciklusa ureje

- Kod poremećaja ciklusa ureje tijelo ne može ukloniti dušik iz proteina koje jedemo.
- U pravilu, tijelo pretvara višak dušika iz proteina u otpadni spoj pod nazivom amonijak. Jetra zatim odstranjuje amonijak iz tijela ciklusom koji se zove „ciklus ureje“.
- Kod poremećaja ciklusa ureje tijelo ne može proizvesti dovoljno jetrenih enzima za uklanjanje viška dušika.
- To znači da se u tijelu nakuplja amonijak. Ako se amonijak ne ukloni iz tijela, može oštetiti mozak i dovesti do smanjene razine svijesti ili kome.
- Poremećaji ciklusa ureje su rijetki.

Kako RAVICTI djeluje

RAVICTI pomaže tijelu u uklanjanju otpadnog dušika. To smanjuje količinu amonijaka u Vašem tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RAVICTI

Nemojte uzimati RAVICTI

- ako ste alergični na glicerolfenilbutirat

- ako imate akutnu hiperamonemiju (visoka razina amonijaka u krvi) koja zahtijeva bržu intervenciju (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“)

Ako niste sigurni da je nešto od gore navedenog primjenjivo na Vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete RAVICTI.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete RAVICTI:

- ako imate problema s bubrežima ili jetrom – zbog toga što se RAVICTI uklanja iz Vašeg tijela putem bubrega i jetre
- ako imate problema s gušteračom, želucem ili crijevima - ti organi su odgovorni za apsorpciju lijeka RAVICTI u tijelo.

Ako ništa od navedenog nije primjenjivo na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete RAVICTI.

U nekim slučajevima poput infekcije ili nakon operacije, količina amonijaka može se povećati usprkos liječenju ovim lijekom i može oštetiti mozak (hiperamonemijska encefalopatija).

U drugim slučajevima količina amonijaka u krvi raste brzo. U ovom slučaju RAVICTI neće zaustaviti stvaranje vrlo visoke razine amonijaka u Vašoj krvi.

Visoke razine amonijaka uzrokuju mučninu, povraćanje ili smetenost.

Obratite se svom liječniku ili odmah otidite u bolnicu ako primijetite bilo koji od gore navedenih znakova.

Bit će potrebne laboratorijske pretrage kako bi Vaš liječnik mogao odrediti i održati ispravnu dozu.

Drugi lijekovi i RAVICTI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Pogotovo recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova čija se djelotvornost može smanjiti ako se uzimaju s lijekom RAVICTI. Ako uzimate te lijekove, možda će Vam trebati redovite krvne pretrage:

- midazolam i barbiturati - koriste se za sedaciju, probleme sa spavanjem ili epilepsiju
- kontraceptivi

Isto tako, recite svom liječniku ako uzimate sljedeće lijekove, jer oni mogu povećati količinu amonijaka u Vašem tijelu ili promijeniti način djelovanja lijeka RAVICTI:

- kortikosteroidi - koriste se za liječenja upaljenih područja tijela
- valproat - lijek za epilepsiju
- haloperidol - koristi se za liječenje određenih problema s mentalnim zdravljem
- probenecid - za liječenje visokih razina mokraćne kiseline u krvi koje mogu uzrokovati giht (hiperuricemija)
- inhibitori lipaze (poput orlistata) - koriste se za liječenje pretilosti
- lipaza kod nadomjesne terapije enzima gušterače

Ako je nešto od gore navedenog primjenjivo na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete RAVICTI.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

- Ako ste trudni, recite to svom liječniku prije početka uzimanja lijeka RAVICTI. Ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka RAVICTI, razgovarajte sa svojim liječnikom. Lijek RAVICTI se ne smije koristiti tijekom trudnoće jer se rizik za Vaše nerođeno dijete ne može isključiti.

- Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom RAVICTI. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.
- Trebate se obratiti liječniku prije nego što planirate dobiti tijekom uzimanja lijeka RAVICTI. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom RAVICTI, uzimajući u obzir koristi liječenja za Vas i koristi dojenja za Vaše dijete. Budući da lijek RAVICTI može prijeći u majčino mlijeko, rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

RAVICTI može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom uzimanja lijeka RAVICTI možete imati omaglicu ili glavobolju. Kada imate te nuspojave nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

3. Kako uzimati RAVICTI

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Tijekom liječenja lijekom RAVICTI morate se pridržavati posebne prehrane s niskim udjelom proteina.

- Tu prehranu će za Vas sastaviti Vaš liječnik i dijetetičar.
- Morate se pomno pridržavati te prehrane.
- Možda ćete trebati uzimati dodatke prehrani koji sadrže aminokiseline.
- Trebat ćete se liječiti i pridržavati ove posebne prehrane tijekom cijelog života, osim ako ste imali uspješnu transplantaciju jetre.

Koliko lijeka uzeti

Vaš liječnik će Vam reći koliko lijeka RAVICTI trebate uzimati svaki dan.

- Vaša dnevna doza ovisit će o Vašoj visini i težini, količini proteina u Vašoj prehrani i ukupnom stanju poremećaja ciklusa ureje koji imate.
- Vaš liječnik može Vam dati nižu dozu ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.
- Trebat ćete obavljati redovite krvne pretrage kako bi liječnik mogao odrediti točnu dozu za Vas.
- Vaš liječnik Vam može reći da uzimate lijek RAVICTI više od 3 puta dnevno. U male djece to može biti 4 do 6 puta dnevno. Razmak između svake doze mora biti najmanje 3 sata.

Uzimanje ovog lijeka

Vaš liječnik će Vam reći kako uzimati oralnu tekućinu RAVICTI. Ona se može uzimati na sljedeće načine:

- kroz usta
- kroz cjevčicu koja prolazi kroz Vaš trbuh (abdomen) do želuca - ona se zove „gastrostoma“
- kroz cjevčicu koja prolazi kroz Vaš nos do želuca - ona se zove „nazogastrična sonda“

Uzimajte lijek RAVICTI kroz usta osim ako Vam liječnik ne odredi drugačije.

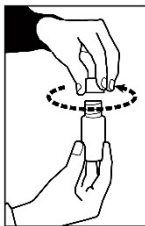
RAVICTI i obroci

Uzimajte RAVICTI uz obrok ili neposredno nakon obroka. Mala djeca trebala bi dobivati lijek za vrijeme ili neposredno nakon hranjenja.

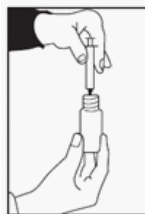
Mjerenje doze

- Za mjerenje doze koristite štrcaljku za usta.
- Za primjenu točne količine lijeka RAVICTI potrebno je imati bočicu lijeka RAVICTI i štrcaljku za usta.

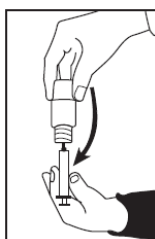
1. Otvorite bočicu lijeka RAVICTI pritiskom na zatvarač i odvrtnjem u lijevu stranu.



2. Stavite vrh štrcaljke za usta u integrirani umetak za štrcaljku u bočici.

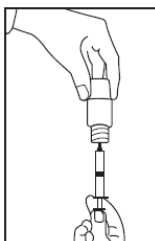


3. Okrenite bočicu naopako s umetnutom štrcaljkom za usta.



4. Napunite štrcaljku za usta povlačenjem klipa sve dok se štrcaljka ne napuni količinom tekućine RAVICTI koju Vam je liječnik rekao da uzimate.

- Napomena: Ako je moguće, koristite štrcaljku za usta zapremine najbliže (ali ne manje od) preporučenoj dozi (primjerice, ako je doza 0,8 ml, koristite štrcaljku za usta od 1 ml).



5. Kucnite prstima po štrcaljki za usta kako biste uklonili mjehuriće zraka, pazeći da ste je napunili odgovarajućom količinom tekućine.

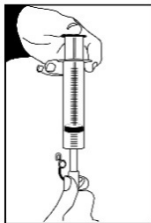


6. Progutajte tekućinu iz štrcaljke za usta ili spojite štrcaljku za usta na gastrostomu ili nazogastričnu sondu.

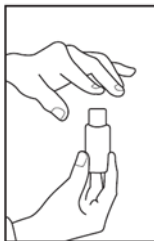


7. **Važna napomena:** Nemojte dodavati ni miješati RAVICTI u većim količinama tekućine poput vode ili soka, jer je RAVICTI teži od većine tekućina. Miješanjem lijeka RAVICTI s velikim volumenom tekućina možda nećete dobiti cijelu dozu.
8. RAVICTI se može dodati u malu količinu kašaste hrane poput kečapa, medicinskih formulacija, kašice od jabuke ili kašice od bundeve.

9. Ako je volumen Vaše štrcaljke za usta manji od propisane doze, morat ćete ponoviti ove korake za dobivanje cijele doze. Koristite jednu štrcaljku za usta za sve doze koje se uzimaju u jednom danu.
10. Nakon uzimanja cijele doze, popijte vodu da budete sigurni da Vam u ustima nije ostalo lijeka ili isperite gastrostomu ili nazogastričnu sondu s 10 ml vode koristeći novu štrcaljku za usta. Štrcaljka koju ste koristili za ispiranje gastrostome ili nazogastrične sonde ne smije se koristiti za odmjeravanje doze lijeka RAVICTI kako bi se izbjegao ulazak vode u lijek.



11. Zatvorite bočicu zakretanjem čepa.



12. **Važna napomena:** Nemojte ispirati štrcaljku za usta između dnevnih doza, jer će dodavanje vode uzrokovati razgradnju lijeka RAVICTI. Ukoliko RAVICTI dospije u kontakt s vodom, tekućina će poprimiti zamućen izgled. Između doza spremite bočicu i štrcaljku za usta na čisto, suho mjesto.
13. Bacite štrcaljku za usta nakon primjene zadnje doze u danu. Nemojte drugi dan ponovno koristiti istu štrcaljku za usta za odmjeravanje doze lijeka RAVICTI.
14. Preostale neiskorištene štrcaljke treba čuvati za primjenu s drugom bocom. Svaku bočicu treba baciti nakon 14 dana.

Ako uzmete više lijeka RAVICTI nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku.

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, obratite se liječniku ili odmah otidite u bolnicu jer to mogu biti znakovi predoziranja ili visoke razine amonijaka:

- pospanost, umor, ošamućenost i ponekad smetenost
- glavobolja
- promjene osjeta okusa
- problemi sa sluhom
- osjećaj dezorijentiranosti
- oslabljena sposobnost pamćenja
- moguće pogoršanje postojećih neuroloških stanja

Ako ste zaboravili uzeti RAVICTI

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Međutim, u odraslih, ako je sljedeća doza na redu za manje od 2 sata, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu prema rasporedu. Za djecu: ako je sljedeća doza na redu za manje od 30 minuta, preskočite propuštenu dozu i dajte sljedeću dozu prema rasporedu.

- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati RAVICTI

Trebat ćete uzimati ovaj lijek tijekom čitavog života, uz posebnu prehranu s niskim udjelom proteina. Nemojte prestati uzimati RAVICTI bez razgovora sa svojim liječnikom.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Recite liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju nuspojavu.

Uz primjenu ovog lijeka moguće su sljedeće nuspojave:

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- nadutost ili bol u želucu, zatvor, proljev, žgaravica, vjetrovi, povraćanje, mučnina, bol u ustima, dizanje želuca
- oticanje šaka ili stopala, osjećaj umora
- omaglica, glavobolja ili nevoljno drhtanje
- smanjeni ili povećani apetit
- odbojnost prema određenoj vrsti hrane
- krvarenje između menstruacija
- akne, neuobičajen miris kože
- nalazi pretraga pokazuju povišene razine jetrenih enzima, neravnotežu soli u krvi, niske razine vrste bijelih krvnih zrnaca (limfocita) ili niske razine vitamina D

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- suha usta, podrigivanje, bol ili nelagoda u želucu, promjene stolice poput uljaste stolice, potreba za hitnim pražnjenjem crijeva, bolno pražnjenje crijeva, upala usta i usana
- osjećaj gladi, povišena temperatura
- navale vrućine
- bolovi u žučnom mjehuru
- bolovi u mokraćnom mjehuru
- bolovi u leđima, oticanje zglobova, grčevi mišića, bol u rukama ili nogama, bol u peti
- virusna infekcija crijeva
- osjećaj tnaca i bockanja, osjećaj jakog nemira, pospanost, omamljenost, problemi s govorom, smetenost, osjećaj depresije, promjena osjeta okusa
- prekid ili neredovitost menstruacija
- poremećaji glasa, krvarenje iz nosa, začepljen nos, nadraženo ili bolno grlo
- opadanje kose, znojenje jače nego obično, osip koji svrbi
- neravnomjerni otkucaji srca
- smanjena funkcija štitne žlijezde
- gubitak ili dobivanje na težini
- nalazi pretraga pokazuju povišen ili snižen kalij u krvi
- nalazi pretraga pokazuju povišene razine triglicerida, lipoprotein niske gustoće ili bijele krvne stanice u krvi
- nalazi pretraga pokazuju abnormalan EKG (elektrokardiogram)
- nalazi pretraga pokazuju dulje protrombinsko vrijeme
- nalazi pretraga pokazuju snižen albumin u krvi

Nuspojave u djece mlađe od 2 mjeseca

Sljedeće nuspojave opažene su u kliničkom ispitivanju u koje je bilo uključeno 16 bolesnika mlađih od 2 mjeseca:

- proljev, zatvor, vjetrovi, refluks želučanog sadržaja, slabo uzimanje hrane
- osip
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- povećan broj krvnih pločica (može stvoriti krvni ugrušak)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- smanjena razina aminokiselina

Nuspojave u djece u dobi od 2 mjeseca do manje od 2 godine

- proljev, zatvor
- ekcem, brazdanje noktiju, osip

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati RAVICTI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

RAVICTI se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Nakon otvaranja bočice, lijek morate upotrijebiti unutar 14 dana nakon otvaranja. Bočicu treba baciti čak i ako nije prazna.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što RAVICTI sadrži

- Djelatna tvar je glicerolfenilbutirat.
- Jedan ml tekućine sadrži 1,1 g glicerolfenilbutirata. To odgovara gustoći od 1,1 g/ml.
- Nema drugih sastojaka.

Kako RAVICTI izgleda i sadržaj pakiranja

Tekućina se nalazi u prozirnoj staklenoj bočici od 25 ml, zatvorenoj plastičnim zatvaračem sigurnim za djecu.

Kako bi se osiguralo pravilno doziranje lijeka RAVICTI, u ljekarni se mogu nabaviti štrcaljke za usta s oznakom CE, u veličinama koje odgovaraju dozi, a koje su kompatibilne s umetkom za štrcaljku. Pitajte Vašeg liječnika ili ljekarnika koji tip štrcaljki trebate nabaviti na temelju volumena Vama propisane doze.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

Proizvođač

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Švedska

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.