

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

RAVICTI 1,1 g/ml vökvi til inntöku

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af vökva inniheldur 1,1 g af glýseról fenýlbútýrati. Það samsvarar þéttni sem nemur 1,1 g/ml.

3. LYFJAFORM

Vökvi til inntöku.

Tær, litlaus til fölgulur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

RAVICTI er ætlað sem langtíma viðbótarmeðferð til að hafa stjórn á röskunum á þvagefnishring (UCD) hjá sjúklingum, þ.m.t. skorti á CPS I (carbamoyl phosphate synthetase I) ensímun, ornitínkarbamoyltransferasa (OTC), ASS ensímun (argininosuccinate synthetase), ASL (argininosuccinate lyase), argínasa I (ARG) og ornitíntranslókaskortur (HHH heilkenni = hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome) sem ekki er hægt að stýra eingöngu með takmörkunum á neyslu próteins og/eða aminosýruuppbótar. RAVICTI skal nota með takmörkunum á próteinmataræði og í sumum tilvikum með fæðubótarefnum (t.d. lífnauðsynlegum aminosýrum, argíníni, sítrúllíni, próteinsnauðum viðbótarhitaeiningum).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

RAVICTI skal ávísað af lækni með reynslu af að hafa stjórn á röskunum á þvagefnishring (UCD).

Skammtar

RAVICTI skal nota með takmörkunum á próteinfæðu og stundum með fæðubótarefnum (t.d. helstu aminosýrum, argíníni, sítrúllíni, próteinsnauðum hitaeiningaviðbótum) eftir daglegri próteinneyslu sem þarf til að efla vöxt og þroska.

Aðlagð skal daglegan skammt að próteinþoli sjúklings og daglegri þörf hans fyrir prótein.

Þörf getur verið á RAVICTI meðferð ævilangt nema að kosin sé lifrarígræðsla.

Fullorðnir og börn

Ráðlagður skammtur handa sjúklingum sem aldrei hafa fengið fenýlbútýríksýru er ekki sá sami og hjá sjúklingum sem færðir eru af natríumfenýlbútýrati eða natríum fenýlasetat/natríumbensóat stungulyfi á RAVICTI.

Ráðlagður heildardagskammtur af RAVICTI er byggður á líkamsyfirborði og er á bilinu 4,5 ml/m²/dag til 11,2 ml/m²/dag (5,3 g/m²/dag til 12,4 g/m²/dag) og skal miðast við eftirfarandi:

Skipta skal heildardagskammti í jafna hluta og gefa með hverri máltíð eða fæðuinntöku (t.d. þrisvar til sex sinnum á dag). Hvern skammt skal hækka upp í næstu 0,1 ml hjá sjúklingum sem eru yngri en 2 ára og 0,5 ml hjá sjúklingum sem eru 2 ára og eldri.

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið fenýlbútýrat

- 8,5 ml/m²/dag (9,4 g/m²/dag) hjá sjúklingum með líkamsyfirborð (BSA) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/dag (8 g/m²/dag) hjá sjúklingum með líkamsyfirborð ≥ 1,3 m²

Upphafsskammtur hjá sjúklingum sem færðir eru af natriumfenýlbútýrati á RAVICTI

Sjúklingar sem færðir eru af natriumfenýlbútýrati á RAVICTI skulu fá skammt af RAVICTI sem inniheldur sama magn af fenýlbútansýru. Skiptin fara þannig fram:

- Heildardagskammtur af RAVICTI (ml) = heildardagskammtur af natriumfenýlbútýrat-töflum (g) x 0,86
- Heildardagskammtur af RAVICTI (ml) = heildardagskammtur af natriumfenýlbútýrat-dufti (g) x 0,81

Upphafsskammtur hjá sjúklingum sem færðir eru af natrium fenýlasetat/natriumbensóat stungulyfi á RAVICTI

Þegar ástandið er orðið stöðugt og stjórn hefur náðst á ammoníaki skulu sjúklingar sem færðir eru af natrium fenýlasetat/natriumbensóat stungulyfi á RAVICTI fá skammt af RAVICTI sem er í hærri kanti meðferðarbilsins (11,2 ml/m²/dag) og framkvæma skal mælingar á ammoníakgildum í blóðvökva til þess að ákvarða frekari skömmun.

Ráðlögð áætlun varðandi dagsskammt sem nemur 8,5 ml/m²/dag -11,2 ml/m²/dag í allt að 24 klst. hjá sjúklingum með stöðugt ástand og án hækkunar ammoníaks í blóði er sem hér segir:

- Skref 1: 100% skammtur af natrium fenýlasetati/natriumbensóati og 50% skammtur af RAVICTI í 4-8 klst.;
- Skref 2: 50% skammtur af natrium fenýlasetati/natriumbensóati og 100% RAVICTI í 4-8 klst.;
- Skref 3: notkun natrium fenýlasetats/natriumbensóats hætt og haldið áfram að gefa fullan skammt af RAVICTI í samræmi við fæðuáætlun í 4-8 klst.

Sjá upplýsingar um lyfhrif og lyfjahvörf hjá þessum aldurshópi í kafla 5.1 og 5.2.

Skammtaaðlögun og eftirlit með fullorðnum og börnum

Dagskammtur skal stilltur hjá hverjum einstaklingi samkvæmt mati á getu sjúklings til þvagfnisframleiðslu, ef hún er til staðar, próteinþoli og daglegu próteinmataræði sem þarf til að efla vöxt og þroska. Prótein í fæði er u.þ.b. 16% köfnunarefni miðað við þyngd. Miðað við að u.þ.b. 47% af köfnunarefni í fæði skiljist út sem úrgangur og u.þ.b. 70% af 4-fenýlbútansýruskammtinum (PBA), sem gefinn er, breytist í þvag-fenýlasetýlgútamín (U-PAGN) er áætlaður upphafsskammtur af glýseról fenýlbútýrati á sólarhring 0,6 ml af glýseról fenýlbútýrati fyrir hvert gramm af próteini sem neytt er á 24 klst. (sólarhring) ef gert er ráð fyrir að glýseról fenýlbútýrat sjái um allt úrgangsköfnunarefni og skiljist út sem fenýlacetylgútamín (PAGN).

Skammtaaðlögun að ammoníaki í plasma

Stilla skal skammtinn af glýseról fenýlbútýrati þannig að hann kalli fram fastandi ammoníakmagn í plasma sem sé minna en helmingur af efri mörkum þess sem eðlilegt er (ULN) hjá sjúklingum sem eru 6 ára og eldri. Hjá ungabörnum og ungum börnum (venjulega undir 6 ára aldri) þar sem erfitt er að nálgast fastandi ammoníakmagn vegna tíðrar fæðuinntöku, skal halda fyrsta ammoníakmagni á morgnana undir eðlilegum efri mörkum, ULN.

Skammtaaðlögun að þvag-fenýlgútamíni

Nota má mælingar á þvag-fenýlasetýlgútamíni til að segja til um glýseról fenýlbútýrat skammtastillingar og meta meðferðarhældni. Sérhvert gramm af þvag-fenýlasetýlgútamíni sem skilst út á sólarhring sér um úrgangsköfnunarefni sem búið er til úr 1,4 grömmum af próteinfæðu. Ef þvag-

fenýlasetylglútamín (U-PAGN) sem skilst út nægir ekki til að sjá um daglega próteininntöku og ef fastandi ammoníak er meira en helmingur af ráðlögðu ULN skal auka glýseról fenýlbútýrat skammtinn. Við skammtaleiðréttinguna skal taka með í reikninginn magn af umframpróteini í mataræði, eins og gefið er til kynna með sólarhrings U-PAGN gildi og áætluðum glýseról fenýlbútýrat skammti sem þarf á hvert gramm af próteini sem neytt er.

U-PAGN þéttni í stöku sýni lægri en eftirfarandi gildi getur gefið til kynna ranga lyfjagjöf og/eða skort á meðferðarhaldni:

- 9.000 míkrog (µg)/ml hjá sjúklingum undir 2 ára aldri
- 7.000 míkrog (µg)/ml hjá sjúklingum ≥ 2 ára aldri með líkamsyfirborð $\leq 1,3$
- 5.000 míkrog (µg)/ml hjá sjúklingum ≥ 2 ára aldri með líkamsyfirborð $> 1,3$

Ef U-PAGN þéttni fellur niður fyrir þessi gildi skal meta meðferðarhaldni við lyf og/eða virkni lyfjagjafar (t.d. gegnum magaslöngu) og íhuga að auka glýseról fenýlbútýrat skammtinn hjá meðferðafylgnum sjúklingum til að ná hámarksstjórn á ammoníaki (innan eðlilegra marka hjá sjúklingum undir 2 ára aldri og minni en helmingi af ULN hjá eldri sjúklingum í föstu).

Skammtaaðlögun að fenýlasetati og fenýlasetylglútamíni í plasma

Einkenni eins og uppköst, ógleði, höfuðverkur, svefnhöfði, ruglástand eða syfja geta, ef ekki er um að ræða mikið af ammoníaki eða tilfallandi veikindi, verið merki um eitrunaráhrif af fenýledikssýru (PAA) (sjá kafla 4.4, Eitrunaráhrif af fenýledikssýru). Þess vegna geta mælingar á PAA og PAGN magni gefið gagnlegar skammtaleiðbeiningar. Komið hefur í ljós að hlutfall PAA á móti PAGN í blóði (hvort tveggja mælt í míkrog/ml) er venjulega minna en 1 hjá sjúklingum án uppsöfnunar PAA. Hjá sjúklingum þar sem hlutfall PAA á móti PAGN fer yfir 2,5 getur verið að aukinn glýseról fenýlbútýrat skammtur auki hugsanlega ekki myndun PAGN, jafnvel þótt PAA þéttni aukist vegna mettnar efnahvarfs með samtengingu. Í slíkum tilvikum getur aukin skammtatíðni leitt til lægra magns PAA í plasma og lægra hlutfalls PAA á móti PAGN. Fylgjast þarf náið með ammoníakmagni þegar glýseról fenýlbútýrat skammti er breytt.

Skortur á N-asetýlglútamát ensími (NAGS) og SÍTRÍNI (citrullinaemia gerð 2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RAVICTI við meðferð hjá sjúklingum með skort á N-asetýlglútamát ensími (NAGS) og SÍTRÍNI (citrullinaemia gerð 2).

Börn

Skömmtun er sú sama og hjá fullorðnum.

Skammtur sem gleymst hefur að taka

Taka skal alla skammta sem gleymast eins fljótt og munað er eftir því. Hins vegar skal sleppa skömmtum sem gleymst hefur að taka og hefja venjulega skammtaáætlun á ný ef taka á næsta áætlaða skammt innan 2 klukkustunda hjá fullorðnum og innan 30 mínútna hjá börnum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir hópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Í klínískum rannsóknum á RAVICTI tók ekki nægilegur fjöldi einstaklinga ≥ 65 til að ákvarða hvort þeir svöruðu meðferð öðru vísi en yngri einstaklingar. Almennt ætti að velja skammt fyrir aldraðan sjúkling af varúð, byrja venjulega við neðri mörk skammtabilsins, og taka mið af aukinni tíðni minnkaðrar starfsemi lifrar, nýrna eða hjarta og samhliða veikinda eða annarrar lyfjameðferðar.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eru hugsanlega síður færir um að umbreyta PAA í PAGN og geta verið með hærra PAA plasmainnihald og hærra hlutfall PAA á móti PAGN plasma af því að umbreytingin gerist í lifrinni. Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með væga, miðlungs eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi skal byrja á skammti sem er við neðri mörk ráðlagðs skammtabils.

(4,5 ml/m²/dag) og viðhalda lægsta mögulega skammti sem þarf til að hafa stjórn á ammoníaksmagni sjúklings. Ef hlutfall PAA á móti PAGN í plasma fer yfir 2,5 getur það gefið til kynna mettnun á umbreytingarhæfni PAA í PAGN og þörf fyrir að minnka skammta og/eða auka skammtatiðni. Hlutfall PAA á móti PAGN í plasma getur reynst gagnlegt við að fylgjast með skammtinum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir voru gerðar hjá UCD sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Öryggi glýseróls fenýlbútýrats hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er óþekkt. Nota skal RAVICTI með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Æskilegt er að byrja og viðhalda slíkum sjúklingum á lægsta skammti sem er nauðsynlegur til að hafa stjórn á ammoníaksmagni í blóði.

Lyfjagjöf

Til inntöku eða notkunar í maga og þarma.

RAVICTI skal taka með máltíðum og gefa beint með inntöku eða með munngjafarsprautu. Ekki má setja og hræra lyfið út í miklu magni af öðrum vökva því að glýseról fenýlbútýrat er þyngra en vatn og það getur orðið til að lyfjagjöf verði ófullnægjandi. Samrýmanleikarannsóknir hafa verið gerðar (sjá kafla 4.5) RAVICTI er hægt að blanda í lítið magn af eplamauki, tómatsósu eða graskersmauki og skal nota innan 2 klst. ef það er geymt við herbergishita (25 °C). Lyfið er hægt að blanda við næringarblöndur (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Pólýkósa, Pro Phree og Sítrullín) og nota innan 2 klst. ef þær eru geymdar við 25 °C eða allt að sólarhring í kæli.

Upplýsa skal sjúklinga um að CE-merktar munngjafarsprautur sem eiga við samhæfðu sprautuinnstunguna í flöskunni, sem eru í viðeigandi stærð fyrir ávísað skammtamagn, megi nálgast í apóteki (sjá kafla 6.6).

RAVICTI glasið á að opna með því að þrýsta niður hettunni og snúa til vinstri. Stinga á enda munngjafarsprautunnar í sprautuinnstunguna og snúa glasinu á hvolf með munngjafarsprautuna ístungna. Síðan á að fylla munngjafarsprautuna með því að draga bulluna út þar til sprautan hefur verið fyllt með ávísuðu magni af lyfinu. Slá á létt í sprautuna til að losna við loftbólur og ganga skal úr skugga um að rétt magn vökva sé áfyllt. Hægt er að taka inn vökvann úr munngjafarsprautunni eða tengja hana við magaraufun (gastrostomy) eða slöngu um nef (sondu). Nota skal sömu munngjafarsprautu fyrir alla skammta sem teknir eru yfir daginn. Miklu skiptir að tryggja að inntökusprautan sé hreinsuð og þurrkuð á milli skammta. Ekki má skola munngjafarsprautuna á milli daglegra skammta því að nærvera vatns brýtur niður glýseról fenýlbútýrat. Loka skal flöskunni vandlega eftir notkun. Eftir síðasta skammt dagsins skal farga munngjafarsprautunni

RAVICTI er einnig hægt að gefa með CE-merktri silikónsondu til lækninga um nef eða magafistil fyrir þá sjúklinga sem ekki geta tekið lyfið með inntöku um munn.

Frekari upplýsingar um lyfjagjöf og samrýmanleika/stöðugleikarannsóknir má finna í kafla 6.6.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf með sondu um nef (nasogastric tube) eða magafistil (gastrostomy)

Við *in vitro* rannsóknir þar sem lagt var mat á endurheimtuhlutfall heildarskammts sem gefinn var með sondu um nef í maga, ásgörn (jejunum) eða um magafistil, kom í ljós að endurheimtuhlutfall var > 99% fyrir skammta ≥ 1 ml og 70% fyrir 0,5 ml skammt. Sjúklingar sem geta kyngt vökva ættu að taka inn RAVICTI jafnvel þeir sem eru með sondu um nef og/eða magafistil. Samt sem áður er hægt að nota sondu um nef eða magafistil til að gefa RAVICTI sjúklingum, sem geta ekki kyngt vökva, með eftirfarandi hætti:

- Nota skal munngjafarsprautu til að soga upp ávísaðan skammt af RAVICTI úr glasinu.
- Síðan skal láta stútinn á munngjafarsprautunni á stútinn á magafistlinum/sondunni.
- Nota skal bulluna á munngjafarsprautunni til að gefa RAVICTI í slönguna.
- Nota skal 10 ml af vatni eða næringarblöndu til að skola einu sinni og síðan skal láta leka af henni eftir lyfjagjöfina.

Ekki er ráðlagt að gefa 0,5 ml eða minni skammta með sondu um nef í maga, ásgörn eða um magafistil þar sem um lága lyfjaendurheimt er að ræða við skömmtun.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu.
- Meðferð við bráðri hækkun ammoníaks í blóði.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Jafnvel á meðan á meðferð með glýseról fenýlbútýrati stendur getur komið upp bráð hækkun ammoníaks í blóði auk heilakvilla af völdum hækkaðs ammoníaks hjá hluta sjúklinga.

Minnkað frásog fenýlbútýrats vegna vanstarfsemi briskirtils eða garnavanfrásogs

Útkirtlabrisensím vatnsrjúfa glýseról fenýlbútýrat í smágirninu og aðskilja virka hlutann, fenýlbútýrat, frá glýseróli. Þetta ferli gerir fenýlbútýrati kleift að frásogast inn í hringrásina. Lítið magn eða algjör vöntun á brisensímum eða garna sjúkdómur sem leiða til fitu vanfrásogs geta leitt til minnkaðrar eða algjörar vöntunar á meltingu glýseról fenýlbútýrats og/eða frásogi fenýlbútýrats og minnkaðrar stjórnar á ammoníaki í plasma. Fylgjast skal vel með ammoníakmagni hjá sjúklingum með vanstarfsemi briskirtils eða garnavanfrásog.

Taugaskemmdir

Klínískar birtingarmyndir sem gefa til kynna afturkræfar taugaskemmdir (t.d. ógleði, uppköst og svefnhöfði) hafa verið tilkynntar í tengslum við fenýlasetat-magn á bilinu 499-1.285 míkrog/ml hjá krabbameinssjúklingum sem fengu PAA í bláæð. Þótt slíks hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum með þátttöku UCD-sjúklinga, ætti að huga að háu PAA gildi hjá sjúklingum (einkum börnum <2 ára) með óútskýrðan svefndruna, ruglástand, ógleði og svefnhöfða sem eru með eðlilegt eða lítið ammoníak í blóði.

Ef einkenni um uppköst, ógleði, höfuðverk, svefnhöfða, ruglástand eða syfju eru til staðar en ekki um að ræða hátt ammoníakmagn í plasma eða önnur viðbótarveikindi, skal mæla PAA plasma og hlutfall PAA á móti PAGN í plasma, íhuga skal að minnka glýseról fenýlbútýrat skammtinn eða auka skammtatíðni ef PAA gildið fer yfir 500 míkrog/ml og hlutfall PAA á móti PAGN í plasma fer yfir 2,5.

Eftirlit og prófanir á rannsóknastofu

Dagskammtur skal stilltur hjá hverjum einstaklingi samkvæmt mati á myndun þvagefnis sjúklings, ef hún er til staðar, aminosýrusniði, próteinþoli og daglegri inntöku próteins sem þarf til að efla vöxt og þroska. Viðbótar aminosýruefnasamsetningar geta verið nauðsynlegar til að viðhalda nauðsynlegum aminosýrum og aminosýrum með hliðarkeðjum á eðlilegu bili. Frekari stillingar getur þurft m.t.t. ammoníaks í plasma, glútamíns, U-PAGN og/eða PAA og PAGN í plasma sem og hlutfalls PAA á móti PAGN í plasma (sjá kafla 4.2).

Möguleikar annarra lyfja til að hafa áhrif á ammoníak

Barksterar

Notkun barkstera getur valdið niðurbroti próteina í líkamanum og hækkað ammoníakgildi í plasma. Fylgjast skal náið með ammoníakgildum þegar barksterar og glýseról fenýlbútýrat eru notuð samhliða.

Valpróínsýra og halóperídól

Halóperídól og valpróínsýra geta kallað fram hækkun ammoníaks í blóði. Fylgist náið með ammoníakgildum þegar nauðsynlegt er að nota valpróínsýru og halóperídól hjá UCD sjúklingum.

Próbenesíð

Próbenesíð getur hamlað útskilnaði niðurbrotsefna glýseról fenýlbútýrats, þ.m.t. PAGN, í nýrum.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

Meðganga

Ekki má nota RAVICTI á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir nema meðferð með glýseról fenýlbútýrati sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar, sjá kafla 4.6.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Við samhliðanotkun lyfja sem þekkt eru fyrir að hamla lípasa ætti að sýna varkárni, þar sem glýseról fenýlbútýrat er vatnsrofið með meltingarlípasa í fenýlbútansýru og glýseróli. Þetta getur tengst aukinni hættu á milliverkunum lyfs við lípasahemla og við lípasa sem er í uppbótarmeðferð fyrir brisensím.

Ekki er hægt að útiloka áhrif á CYP2D6 samsætuensím og því er sjúklingum sem fá lyf sem eru CYP2D6 hvarfefni ráðlagt að sýna varkárni.

Í ljós hefur komið að glýseról fenýlbútýrat og/eða umbrotsefni þess, PAA og PBA eru veikir örvar CYP3A4 ensíms *in vivo*. *In vivo* útsetning fyrir glýseról fenýlbútýrati hefur leitt til minnkaðrar altækar útsetningar fyrir mízazolam sem nemur um 32% og aukinnar útsetningar fyrir 1-hydroxy umbrotsefni mízazolams, en það gefur til kynna að stöðug skömmtun glýseról fenýlbútýrats leiði til innleiðslu CYP3A4. Hugsanleg milliverkun glýseról fenýlbútýrats sem CYP3A4 örva og þeirra lyfja sem fyrst og fremst umbrotna fyrir tilvernað CYP3A4 efnaferlis er möguleg. Þess vegna geta meðferðaráhrif og/eða umbrotsstig lyfja, þ.m.t. sumar getnaðarvarnir til inntöku sem eru hvarfefni fyrir þetta ensím, minnkað og ekki verður hægt að tryggja full áhrif eftir samhliðagjöf með glýseról fenýlbútýrati.

Önnur lyf eins og barksterar, valpróínsýra, halóperídól og próbenesíð geta hugsanlega haft áhrif á ammoníakgildi, sjá kafla 4.4.

Áhrif glýseról fenýlbútýrats á sýtókróm P450 (CYP) 2C9 ísóensímið og möguleiki á milliverkun við celecoxib hafa verið rannsökuð hjá mönnum og engin ummerki um milliverkanir komið fram.

Áhrif glýseról fenýlbútýrats á önnur CYP samsætuensím hafa ekki verið rannsökuð hjá mönnum og ekki er hægt að útiloka þau.

Samanburðarrannsóknir hafa leitt í ljós stöðugleika á notkun glýseról fenýlbútýrats með og/eða blönduðu í eftirfarandi fæðu og fæðubótarefni: Eplamauk, tómatsósu, graskersmalk og fimm næringarblöndur (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Pólýkósa, Pro Phree og Sítrúllín) sem oft eru teknar af UCD sjúklingum (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Notkun RAVICTI hjá konum á barneignaraldri verður að vera samhliða notkun virkra getnaðarvarna (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun glýseról fenýlbútýrats á meðgöngu.

Ekki má nota glýseról fenýlbútýrat á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir nema meðferð með glýseról fenýlbútýrati sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort glýseról fenýlbútýrat eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með glýseról fenýlbútýrati.

Frjósemi

Glýseról fenýlbútýrat hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu hjá karl- eða kvenrottum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

RAVICTI getur haft mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem glýseról fenýlbútýrat meðferð getur valdið svima eða höfuðverkjum (sjá kafla 4.8). Sjúklingum er ráðið frá akstri eða notkun véla á meðan þeir finna fyrir þessum aukaverkunum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mat á aukaverkunum var byggt á útsetningu 114 UCD sjúklinga (65 fullorðnum og 49 börnum frá 2 mánaða aldri til 17 ára) með raskanir á CPS, OTC, ASS, ASL, ARG eða HHH í 4 skammtíma og 3 langtíma klínískum rannsóknum þar sem 90 sjúklingar luku 12 mánaða meðferð (miðgildisútsetning = 51 vika).

Í byrjun meðferðar geta komið upp kviðverkir, ógleði, niðurgangur og/eða höfuðverkur. Þessar aukaverkanir hverfa venjulega innan fárra daga jafnvel þótt meðferð sé haldið áfram. Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá (>5%) á meðan á meðferð með glýseról fenýlbútýrati stóð voru niðurgangur, vindgangur og höfuðverkur (8,8% hvert); minnkuð matarlyst (7,0%), uppköst (6,1%) og þreyta, ógleði og óeðlileg lykt af húð (5,3% hvert).

Frekari aukaverkanir voru metnar í klínískri rannsókn á 16 UCD sjúklingum sem voru yngri en 2 mánaða gamlir. Miðgildi útsetningar var 10 mánuðir (á bilinu 2 til 20 mánuðir).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðniflokkun aukaverkana er eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðnihóps eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir alvarleika.

Allar aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá sérhverjum sjúklingi falla undir sjaldgæfar aukaverkanir. Vegna þess hve fágætt UCD þýðið er og hversu lítill gagnagrunnurinn er um öryggi lyfsins (N=114) er tíðni aukaverkana vegna lyfsins fyrir flokkana mjög „sjaldgæfar“ og „koma örsjaldan fyrir“ ekki þekkt.

Tafla 1. Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærakerfum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Veirusýking í meltingarfærum
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Skjaldvakabrestur
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst, aukin matarlyst
	Sjaldgæfar	Albúmínskortur, blóðkalíumlækkun
Geðræn vandamál	Algengar	Fæðuóbeit
Taugakerfi	Algengar	Svimi, höfuðverkur, skjálfti
	Sjaldgæfar	Bragðskynstruflun, svefnhöfði, náladofi, hughreyfiofþvirkni, svefnþrungi, taltruflanir
	Sjaldgæfar	Ruglástand, þunglyndi
Hjarta	Sjaldgæfar	Sleglatakttruflanir
Æðar	Sjaldgæfar	Hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Raddtruflun, blóðnasir, nefstífla, verkur í munni og koki, hálsering
Meltingarfæri	Algengar	Vindgangur, niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, meltingartruflanir, uppþemba, hægðatregða, óþægindi í munni, uppsala,
	Sjaldgæfar	Óþægindi í kviði, óeðlilegar hægðir, munnþurrkur, ropi, bráð hægðapörf, verkir í efra og/eða neðar kviðarholi, sársaukafullar hægðir, fituskita, munnbólga
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Gallblöðruverkir
Húð og undirhúð	Algengar	Óeðlileg lykt af húð, þrymlabólur
	Sjaldgæfar	Hárlos, ofsvitnun, kláðaútbrot
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Bakverkur, liðabólgur, vöðvakrampar, verkir í útlimum, iljarsinafellsbólga
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Þvaggblöðruverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Millitíðablæðingar
	Sjaldgæfar	Tíðateppa, óreglulegar blæðingar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta, bjúgur í útlimum
	Sjaldgæfar	Hungur, hiti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Aukinn aspartat amínótransferasi, aukinn alanín amínótransferasi, aukið anjónarbil, lækkaður eítílfrumnaþjöldi, minnkað D vítamín
	Sjaldgæfar	Aukið blóðkalíum, aukið þríglyseríð í blóði, óeðlilegt hjartarafrit, aukið lágbéttlípóprótein, lengdur próþrombíními, aukinn hvítkornþjöldi, þyngdaraukning, þyngdartap

Börn

Aukaverkanir, sem greint var frá að væru algengari hjá börnum en fullorðnum í langtímameðferð með glýseról fenýlbútýrati, voru m.a. kviðverkir í efra kviðarholi (3 af 49 börnum [6,1%] á móti 1 af 51 fullorðnum [2,0%] og aukið anjónarbil (2 af 49 börnum [4,1%] á móti 0 af 51 fullorðnum [0%]).

Í aukalegri opinni, klínískri langtímarannsókn (24 mánaða) án samanburðar var öryggi RAVICTI metið hjá 16 UCD sjúklingum sem voru yngri en 2 mánaða gamlir og hjá 10 börnum með UCD sem

voru á aldrinum 2 mánaða til innan við 2 ára. Miðgildi útsetningar var 10 mánuðir (á bilinu 2 til 20 mánuðir) og miðgildi útsetningar hjá þeim sem voru 2 mánaða til innan við 2 ára var 9 mánuðir (á bilinu 0,2 til 20,3 mánuðir). Lyfjaaukaverkanir eru teknar saman hér að neðan.

Tafla 2. Listi yfir aukaverkanir hjá sjúklingum yngri en 2 mánaða

Flokkun eftir líffærum Kjörheiti	Total (N=16)
Blóð og eitlar	2 (12,5%)
Blóðleysi	1 (6,3%)
Blóðflagnafjölgun	1 (6,3%)
Efnaskipti og næring	1 (6,3%)
Vanát	1 (6,3%)
Meltingarfæri	3 (18,8%)
Niðurgangur	2 (12,5%)
Hægðatregða	1 (6,3%)
Vindverkir	1 (6,3%)
Maga- og vélindabakflæði	1 (6,3%)
Húð og undirhúð	3 (18,8%)
Útbrot	3 (18,8%)
Rannsóknaniðurstöður	4 (25%)
Lækkun aínósýrugilda	1 (6,3%)
Hækkun gammaglútamýltransferasa	1 (6,3%)
Hækkun lifrarensíma	1 (6,3%)
Hækkun transamínasa	1 (6,3%)

Tafla 3. Listi yfir aukaverkanir hjá sjúklingum 2 mánaða til innan við 2 ára

Flokkun eftir líffærum Kjörheiti	Total (N=10)
Meltingarfæri	2 (20%)
Hægðatregða	1 (10%)
Niðurgangur	1 (10%)
Húð og undirhúð	2 (20%)
Exem	1 (10%)
Ójöfnur á nöglum	1 (10%)
Útbrot	1 (10%)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

PAA, virka niðurbrotsefni glýseról fenýlbútýrats, tengist merkjum og einkennum um taugaeitrun (sjá kafla 4.4) og gæti safnast upp hjá sjúklingum sem fá of stóran skammt. Ef um er að ræða ofskömmun skal lyfjagjöf hætt og fylgjast með sjúklingnum varðandi merki og einkenni um aukaverkanir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf
ATC-flokkur: A16AX09

Verkunarháttur

Glýseról fenýlbútýrat er köfnunarefnisbindandi lyf. Það er þríglýseríð sem inniheldur 3 sameindir af PBA sem tengjast glýseról-hryggjarstykki.

UCDs eru arfgengur skortur ensíma eða ferja sem nauðsynleg eru fyrir ummyndun þvagefnis úr ammoníaki (NH_3 , NH_4^+). Ef þessi ensím eða ferjur eru ekki til staðar leiðir það til uppsöfnunar ammoníaks í blóði og heila viðkomandi sjúklinga þannig að það veldur eitúráhrifum. Glýseról fenýlbútýrat er vatnsrofið fyrir tilverknað brislípasa sem skilar PBA en það er ummyndað með beta oxun í PAA, virka efnishluta glýseról fenýlbútýrats. PAA tengist glútamíni (sem inniheldur 2 sameindir af köfnunarefni) gegnum asetýlingu í lifur og nýrum og myndar PAGN, sem nýrun skilja út. Í mólum inniheldur PAGN líkt og þvagefni 2 mól af köfnunarefni og veitir aukaferju til að skilja út úrgangsköfnunarefni.

Lyfhrif

Lyfjafræðileg áhrif

Í samantektargreiningu þar sem sjúklingar voru færðir af natríum fenýlbútýrati á glýseról fenýlbútýrat, var $0-24\text{klst. AUC}$ ammoníaks 774,11 og 991,19 [(míkrómól/l)*klst.] meðan á meðferð með glýserólfenýlbútýrati og natríum fenýlbútýrati stóð, í þeirri röð ($n = 80$, miðhlutfallsgildi 0,84; 95% öryggisbil 0,740; 0,949).

Rafeðlisfræði hjartans

Áhrif margra skammta af glýseról fenýlbútýrati 13,2 g/dag og 19,8 g/dag (u.þ.b. 69% og 104% af ráðlögðum hámarksskammti á dag) á QTc bilið var metið í slembiraðaðri, lyfleysu- og samanburðar- (moxifloxasín 400 mg), fjöggra arma, víxlunarrannsókn hjá 57 heilbrigðum einstaklingum. Efri mörk einhliða 95% öryggisbils fyrir stærsta lyfleysuleiðrétta, grunnlínuleiðrétta QTc bilið, byggt á leiðréttingu hjá hverjum fyrir sig (QTcI) fyrir glýseról fenýlbútýrat, var undir 10 ms sem sýnir að glýseról fenýlbútýrat hafði engin lengingaráhrif á QT/QTc. Prófnæmi var staðfest með marktækri lengingu QTc bils jákvæðrar viðmiðunar, moxifloxasín.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum með UCD

Blind, 4 vikna samanburðar-, jafngildis og víxlunarrannsókn (rannsókn 1)

Í slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðar-, jafngildis- og víxlunarrannsókn (rannsókn 1) voru bornir saman skammtar af glýseról fenýlbútýrati við natríum fenýlbútýrat með því að meta ammoníakgildi í bláæðum eftir sólarhring hjá sjúklingum með UCD sem höfðu fengið natríum fenýlbútýrat fyrir þátttöku sína til að stjórna UCD hjá sér. Sjúklingar þurftu að fá staðfesta UCD-greiningu þ.m.t. skort á CPS, OTC eða ASS, með ensímprófum, lífefnafræðilegum eða erfðafræðilegum prófum. Sjúklingar máttu ekki bera nokkur merki um of há ammoníakgildi við þátttökuskráningu og var ekki leyft að fá lyf sem þekkt voru fyrir að auka ammoníakgildi (t.d. valpróat), auka próteinfrálífun (t.d. barksterar) eða hafa með marktækum hætti áhrif á nýrnaútskilnað (t.d. próbenesíð).

Glýseról fenýlbútýrat var ekki síðra en natríum fenýlbútýrat með tilliti til sólarhrings-AUC fyrir ammoníak. Fjörutíu og fjórir sjúklingar voru metnir í þessari greiningu. Meðal sólarhrings-AUC ammoníaks í bláæðum við stöðuga skammta voru 866 míkrómól/l*klst. og 977 míkrómól/l*klst. með glýseról fenýlbútýrati og natríum fenýlbútýrati í þeirri röð ($n = 44$, miðhlutfallsgildi 0,91; 95% öryggisbil 0,799; 1,034).

Glútamíngildi í blóði voru lægri meðan á meðferð með glýseról fenýlbútýrati stóð samanborið við natríum fenýlbútýrat í hvorum armi víxlunarrannsóknarinnar (lækkun um $44,3 \pm 154,43$ míkrómól/l eftir glýseról fenýlbútýrat samanborið við natríum fenýlbútýrat (NaPBA); $p = 0,064$, parað t -próf; $p = 0,048$, Wilcoxon signed-rank test) sem var í samræmi við ammoníaksgildi í plasma.

Opin framhaldsrannsókn án samanburðar hjá fullorðnum

Langtíma (12 mánaða), opin rannsókn án samanburðar (rannsókn 2) var framkvæmd til að meta mánaðarlega stjórn ammoníaks og hættu vegna of mikils ammoníaks á 12 mánaða tímabili. Alls var 51 fullorðinn sjúklingur skráður í rannsóknina, þ.á m. þeir sem skorti CPS, OTC, ASS, ASL, ARG og HHH, og allir nema 6 höfðu verið færðir af natríum fenýlbútýrati á jafngilda skammta af glýseról fenýlbútýrati. Fylgst var með ammoníaksgildi í bláæðum mánaðarlega. Meðal fastandi gildi ammoníaks í bláæðum hjá fullorðnum í rannsókn 2 voru innan eðlilegra marka meðan á langtímameðferð með glýseról fenýlbútýrati stóð (bil: 6-30 mÍkrómól/l). Af 51 fullorðnum sjúklingi sem tók þátt í rannsókn 2, tilkynntu 7 sjúklingar (14%) um alls 10 alvarleg tilfelli um of mikið ammoníak í blóði meðan á meðferð með glýseról fenýlbútýrati stóð samanborið við 9 sjúklinga (18 %) sem höfðu tilkynnt um alls 15 alvarleg tilfelli 12 mánuði fyrir rannsóknina á meðan þeir fengu meðferð með natríum fenýlbútýrati.

Börn

Klínískar rannsóknir hjá börnum með UCD röskun.

Verkun glýseról fenýlbútýrats hjá 2 mánaða til 17 ára gömlum sjúklingum, þ. á m. með skort á OTC, ASS, ASL og ARG, var metin í 2 opnum skiptirannsóknunum sem komu hvor á eftir annarri (rannsókn 3 og 4) þar sem skipt var af natríum fenýlbútýrati yfir í sömu skammta af glýseról fenýlbútýrati. Rannsókn 3 tók 14 daga en rannsókn 4 tók 10 daga.

Í ljós kom að glýseról fenýlbútýrat var ekki síðra en natríum fenýlbútýrat varðandi ammoníakstjórn í báðum þessum rannsóknunum hjá börnum. Í samantektargreiningu í skammtímarannsókn hjá börnum (rannsókn 3 og rannsókn 4) var ammoníaksgildi í plasma marktækt lægra eftir að skipt hafði verið á glýseról fenýlbútýrat. 0-24 klst. AUC ammoníaks var 626,79 og 871,72 [(mÍkrómól/l)*klst.] meðan á meðferð með glýseról fenýlbútýrati og natríum fenýlbútýrati stóð, í þeirri röð (n = 26, miðhlutfallsgildi 0,79; 95% öryggisbil 0,647; 0,955).

Meðalgildi glútamíns í blóði var ómarktækt lægra eftir glýseról fenýlbútýrat meðferð samanborið við natríum fenýlbútýrat meðferð sem nam $-45,2 \pm 142,94$ mÍkrómól/l (p = 0,135, parað t-próf; p = 0,114, Wilcoxon signed-rank próf).

Opin framhaldsrannsókn án samanburðar hjá sjúklingum á barnsaldri

Langtíma (12 mánaða), opnar rannsóknir án samanburðar voru framkvæmdar til að meta mánaðarlega stjórn og hættulega hátt ammoníaksgildi á 12 mánaða tímabili í þremur rannsóknunum (rannsókn 2, þar sem fullorðnir voru einnig skráðir, og framlengingar á rannsóknunum 3 og 4). Alls voru 49 börn á aldrinum 2 mánaða til 17 ára, sem voru með skort á OTC, ASS, ASL og ARG, skráð og öll nema 1 höfðu verið færð af natríum fenýlbútýrati á glýseról fenýlbútýrat. Meðal fastandi gildi ammoníaks í bláæðum voru innan eðlilegra marka meðan á langtímameðferð með glýseról fenýlbútýrati stóð (bil: 17-25 mÍkrómól/l). Af 49 sjúklingum á barnsaldri sem tóku þátt í þessum framhaldsrannsóknunum, tilkynntu 12 sjúklingar (25%) um alls 17 alvarleg tilfelli um of mikið ammoníak á meðan á meðferð með glýseról fenýlbútýrati stóð samanborið 38 alvarleg tilfelli hjá 21 sjúklingi (43%) 12 mánuði fyrir upphaf rannsóknar á meðan þeir fengu meðferð með natríum fenýlbútýrati.

Opin langtímarannsókn (rannsókn 5) var gerð til að meta stjórn á ammoníaksgildi hjá börnum með UCD. Rannsóknin tók til alls 45 barna á aldrinum 1 til 17 ára með UCD sem höfðu lokið rannsókn 2 og framhaldsrannsóknunum á öryggi í rannsóknunum 3 og 4. Þátttökulengd í rannsókninni var á bilinu 0,2 til 5,9 ár. Ammoníaksgildi í bláæðum var mælt a.m.k. á 6 mánaða fresti. Meðaltalsgildi ammoníaks í bláæðum hjá börnum í rannsókn 5 var innan eðlilegra marka við langtímameðferð (24 mánaða) með glýseról fenýlbútýrati (bil: 15-25 mÍkrómól/l). Hjá þeim 45 börnum sem tóku þátt í opnu meðferðinni með glýseról fenýlbútýrati var tilkynnt um alls 22 alvarleg tilfelli um of mikið ammoníak hjá 11 sjúklingum (24%).

Í aukalegri opinni, klínískri langtímarannsókn (24 mánaða) án samanburðar var öryggi RAVICTI metið hjá 16 UCD sjúklingum sem voru yngri en 2 mánaða gamlir og hjá 10 börnum með UCD sem voru á aldrinum 2 mánaða til innan við 2 ára.

Rannsókn hjá börnum yngri en 2 mánaða

Alls tóku 16 börn með UCD sem voru yngri en 2 mánaða þátt í opinni, klínískri langtímarannsókn (24 mánaða) án samanburðar þar sem 10 sjúklingar voru færðir af natríum fenýlbútýrati á RAVICTI. Þrír sjúklingar höfðu ekki fengið meðferð áður og þrír sjúklingar í viðbót hættu smátt og smátt notkun natríum fenýlasetats/natríumbensóats í bláæð meðan notkun RAVICTI var hafin. Vel gekk að skipta yfir í RAVICTI hjá öllum sjúklingum innan 3 daga, en skilgreining þess að skiptin gengju vel var sú að engin merki eða einkenni væru um hækkun ammoníaks í blóði og að ammoníaksgildi í æðum væru innan við 100 míkromól/l. Miðgildi staðlaðra ammoníaksgilda í æðum hjá börnum yngri en 2 mánaða voru innan eðlilegra marka meðan á langtíma meðferð stóð með glýseról fenýlbútýrati (á bilinu: 35 til 94 míkromól/l).

Tilkynnt var um hækkun ammoníaks í blóði hjá 5 (50%) einstaklingum sem voru < 1 mánaðar að aldri (öll tilvik voru alvarleg en engin banvæn) og 1 einstaklingi (16,7%) á aldrinum 1-2 mánaða (ekki alvarlegt) sem er í samræmi við alvarlegri sjúkdómsgerðir sem greindust hjá nýburum. Hjá 4 af þeim 5 einstaklingum á aldrinum < 1 mánaðar gamlir voru hugsanlegir áhættuþættir m.a. fyrirboðar sýkingar, hætta vegna of mikils ammoníaks í upphafi og gleymdir skammtar. Ekki var tilkynnt um neinn fyrirboða eða um það að skammtur hefði gleymst hjá hinum einstaklingunum 2 (1 var < 1 mánaðar að aldri, 1 var 1-2 mánaða að aldri). Skammtaæðlögun var framkvæmd hjá 3 einstaklingum sem voru < 1 mánaðar að aldri.

Rannsóknir hjá börnum á aldrinum 2 mánaða til innan við 2 ára

Alls tóku 10 börn með UCD sem voru yngri en 2 mánaða til innan við 2 ára þátt í opinni, klínískri langtímarannsókn (24 mánaða) án samanburðar þar sem 6 sjúklingar voru færðir af natríum fenýlbútýrati á RAVICTI og 1 sjúklingur var færður af natríum fenýlbútýrati og natríumbensóati. Tveir sjúklingar höfðu ekki fengið meðferð áður og einn sjúklingur í viðbót var smátt og smátt færður af natríumbensóati og natríum fenýlbútýrati í bláæð meðan verið var að hefja notkun RAVICTI.

Vel gekk að færa níu sjúklinga yfir á RAVICTI innan 4 daga og síðan tók við 3 daga eftirlitstímabil svo alls var fylgst með sjúklingi í 7 daga, en skilgreining þess að skiptin gengju vel var sú að engin merki eða einkenni væru um hækkun ammoníaks í blóði og að ammoníaksgildi í æðum væru innan við 100 míkromól/l. Einn sjúklingur í viðbót varð fyrir hækkun ammoníaks í blóði á 3. degi skömmtunar og fékk fylgikvilla í tengslum við skurðaðgerð (götun á þörmum og lífhimnubólgu) eftir ísetningu sondu í ásgörn á 4. degi. Hætta vegna of mikils ammoníaks kom fram hjá þessum sjúklingi á 6. degi og hann dó í kjölfarið af sýklasótt vegna lífhimnubólgu sem ekki tengdist lyfinu. Þótt tveir sjúklingar væru með ammoníaksgildi sem námu 150 míkromólum/l og 111 míkromólum/l á 7. degi, í þessari röð, sýndi hvorugur merki eða einkenni um hækkun ammoníaks í blóði.

Hjá þremur sjúklingum var alls tilkynnt um 7 tilvik hættu vegna of mikils ammoníaks sem var skilgreind sem merki og einkenni sem samræmdust hækkun ammoníaks í blóði (svo sem tíð uppköst, ógleði, höfuðverkur, svefntruðing, þirringur, árásargirni og/eða syfja), tengdust háum gildum ammoníaks í æðum og kölluðu á lækisfræðilegt inngríp. Hætta vegna of mikils ammoníaks gerði ýmist fyrir fram vart við sig með uppköstum, sýkingu í efri hluta öndunarfæra, maga- og garnabólgu, minnkaðri neyslu hitaæininga eða kom fram án tiltekins fyrirboða (3 tilvik). Einn sjúklingur í viðbót sýndi fram á eitt ammoníaksgildi í æðum sem var hærra en 100 míkromól/l og tengdist ekki hættu vegna of mikils ammoníaks.

Lyfjaaukaverkanir eru teknar saman í kafla 4.8.

Ólíklegt er að skerðing á taugakerfi, sem fyrir er, gangi til baka eftir meðferð, og taugastarfsemi getur haldið áfram að versna hjá sumum sjúklingum.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

RAVICTI er forlyf fyrir PBA. Við inntöku losnar PBA frá glýseról-hryggjarstykkinu í maga og görnum fyrir tilverknað brislípasa. PBA sem er leitt af glýseról fenýlbútýrati er síðan breytt með β -oxun í PAA.

Hjá heilbrigðum, fastandi, fullorðnum einstaklingum sem fengu einfaldan skammt með inntöku 2,9 ml/m² af glýseról fenýlbútýrati, komu fyrir toppgildi PBA, PAA og PAGN í plasma eftir 2, 4 og 4 klst., í þeirri röð. Eftir einfaldan skammt af glýseról fenýlbútýrati var plasmabéttni PBA mælanleg hjá 15 af 22 þátttakendum í fyrsta sýni (0,25 klst.). Meðal hámarksbéttni (C_{max}) fyrir PBA, PAA og PAGN var 37,0 mÍkróg/ml, 14,9 mÍkróg/ml og 30,2 mÍkróg/ml, í þeirri röð. Hjá heilbrigðum einstaklingum fannst ekki óskert glýseról fenýlbútýrat í plasma.

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst altæk útsetning fyrir PAA, PBA og PAGN eftir skammtastærð. Eftir 4 ml af glýseról fenýlbútýrati í 3 daga (3 sinnum á dag) voru C_{max} og AUC 66 mÍkróg/ml og 930 mÍkróg•klst./ml fyrir PBA en 28 mÍkróg/ml og 942 mÍkróg•klst./ml fyrir PAA, í þeirri röð. Í sömu rannsókn voru meðalgildi C_{max} og AUC 100 mÍkróg/ml og 1.400 mÍkróg•klst./ml fyrir PBA en 65 mÍkróg/ml og 2.064 mÍkróg•klst./ml fyrir PAA, í þeirri röð eftir 6 ml af glýseról fenýlbútýrati í 3 daga (3 sinnum á dag).

Hjá fullorðnum UCD sjúklingum, sem fengu marga skammta af glýseról fenýlbúterati, varð hámarks plasmabéttni PBA, PAA og PAGN við stöðugt ástand ($C_{max, ss}$) eftir 8, 12 og 10 klst., í þeirri röð, eftir fyrsta skammt dagsins. Ekki fannst óskert glýseról fenýlbútýrat í plasma UCD sjúklinga.

Lyfjahlvarfafræðileg líkön og skammtahermanir gefa til kynna að PBA fari í blóðrásina um 70-75% hægar þegar glýseról fenýlbútýrat er tekið inn heldur en þegar natríum fenýlbútýrat er tekið inn og gefa auk þess til kynna að líkamsyfirborð sé markverðasta fylgibreytan sem skýri breytileika úthreinsunar PAA.

Dreifing

In vitro var próteinbinding 14-C merktra umbrotsefna í plasma 80,6% til 98,0% fyrir PBA (yfir 1-250 mÍkróg/ml) en 37,1% til 65,6% fyrir PAA (yfir 5-500 mÍkróg/ml). Próteinbinding fyrir PAGN var 7% til 12% og engin þéttniáhrif voru merkanleg.

Umbrot

Brislípasar vatnsrjúfa glýseról fenýlbútýrat við inntöku og losa PBA. PBA β -oxast og verður að PAA, sem tengist glútamíni í lifrinni og nýrunum fyrir tilstilli ensímsins fenýlasetyl-CoA: Lglútamín-N-asetýltransferasi myndar PAGN. PAGN hverfur brott í framhaldinu með þvagini.

Mettun þörunar PAA og glútamíns til að mynda PAGN var gefin til kynna með aukningu á hlutfalli PAA á móti PAGN í plasma með vaxandi skammti og með vaxandi alvarleika í skertri lifrarstarfsemi.

Hjá heilbrigðum einstaklingum var eftir gjöf á 4 ml, 6 ml og 9 ml 3 sinnum á dag í 3 daga hlutfall meðal AUC_{0-23 klst.} af PAA á móti PAGN 1; 1,25 og 1,6, í þeirri röð. Í sérstakri rannsókn hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B og C) voru hlutföll meðalgilda fyrir PAA á móti PAGN hjá öllum sjúklingum sem fengu 6 ml og 9 ml tvisvar á dag á bilinu frá 0,96 til 1,28 og fyrir sjúklinga með 9 ml tvisvar á dag á bilinu 1,18-3,19.

Í *in vitro* rannsóknum sást sértæk virkni lípasa á glýseról fenýlbútýrat í eftirfarandi minnkandi röð: brisþríglýseríð lípasi, karboxýlester lípasi og brislípasa-tengt prótein 2. Auk þess var glýseról fenýlbútýrat vatnsrofið *in vitro* fyrir tilverknað esterasa í plasma manna. Í þessum *in vitro* rannsóknum varð hvarf glýseról fenýlbútýrats ekki til þess að framkalla jafnmólar PBA, sem gefur til kynna

myndun mónó- eða bis-ester umbrotsefna. Þó var myndun mónó- eða bis-estera ekki rannsökuð hjá mönnum.

Brotthvarf

Meðalhluftfall þess PBA sem gefið og sem hvarf brott sem PAGN var u.þ.b. 68,9% (17,2) hjá fullorðnum sjúklingum en 66,4% (23,9) hjá UCD sjúklingum á barnsaldri við stöðugt ástand. PAA og PBA stóðu fyrir litlu magni af þvagumbrotsefnum, en hvort þeirra var <1% af gefnum skammti PBA.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn hjá sjúklingum með klíniska, ómeðhöndlaða skorpulífur og lifrarheilakvilla (Child-Pugh B og C), var meðalgildi C_{max} á PAA 144 mÍkróg/ml (bil: 14-358 mÍkróg/ml) eftir daglegan skammt af 6 ml af glýseról fenýlbútýrati tvisvar á dag, meðan meðalgildi C_{max} á PAA var 292 mÍkróg/ml (bil: 57-655 mÍkróg/ml) eftir daglegan skammt af 9 ml af glýseról fenýlbútýrati tvisvar á dag. Hlutfall meðalgilda fyrir PAA og PAGN hjá öllum sjúklingum sem fengu 6 ml tvisvar á dag var á bilinu frá 0,96 til 1,28 og hjá sjúklingum sem fengu 9 ml daglega var á bilinu frá 1,28 til 3,19. Eftir marga skammta tengdist PAA þéttinn >200 mÍkróg/l hlutfalli PAA á móti PAGN í plasma sem var herra en 2,5.

Þessar samantögu niðurstöður gefa til kynna að umbreyting PAA í PAGN kunni að vera skert hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og að hlutfall PAA á móti PAGN í plasma >2,5 bendi á sjúklinga sem séu í hættu að fá hækkuð PAA gildi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf glýseról fenýlbútýrats hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þeir sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) eða þeir sem eru í blóðskilun, hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn

Hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum var munur á kynjum fyrir öll umbrotsemi þar sem konur voru yfirleitt með hærri plasmabéttni allra umbrotsefna en karlmenn við tiltekna skammtastærð. Hjá heilbrigðum kvensjálfboðaliðum var meðalgildi C_{max} fyrir PAA 51% og 120% herra en hjá karlkynssjálfboðaliðum eftir gjöf 4 ml and 6 ml 3 sinnum á dag í 3 daga, í þeirri röð. Jafnað skammtameðaltal $AUC_{0-23 \text{ klst.}}$ fyrir PAA var 108% herra hjá konum en körlum. Þó þarf að einstaklingsmiða skammta hjá UCD sjúklingum byggt á sérstökum umbrotsþörfum og getu sjúklings til að vera með ensím, óháð kyni.

Börn

Lyfjahlvörfafraðileg líkön og skammtahermanir gefa til kynna að líkamsyfirborð sé markverðasta fylgibreytan sem skýri breytileika úthreinsunar PAA. PAA úthreinsun var 7,1 l/klst., 10,9 l/klst., 16,4 l/klst. og 24,4 l/klst., í þeirri röð, fyrir UCD sjúklinga á aldrinum ≤ 2, 3 til 5, 6 til 11 og 12 til 17 ára. Hjá 16 börnum með UCD sem voru yngri en 2 mánaða að aldri var PAA úthreinsun 3,8 l/klst. Hjá 7 sjúklingum 2 mánaða til yngri en 2 ára að aldri sem fengu RAVICTI í allt að 12 mánuði jókst ekki þéttni PAA, PBA og PAGN á meðferðartímanum auk þess sem heildarmiðgildi þéttni PAA, PBA og PAGN hjá þessum sjúklingum var svipað og sást hjá eldri hópum barna.

Meðaltal hámarkshlutfalls PAA miðað við PAGN hjá sjúklingum með UCD frá fæðingu til yngri en 2 mánaða að aldri var herra (meðaltal: 1,65; á bilinu 0,14 til 7,07) en hjá sjúklingum með UCD sem voru 2 mánaða til yngri en 2 ára að aldri (meðaltal 0,59; á bilinu 0,17 til 1,21). Engar PAA eiturverkanir komu fram hjá einstaklingum á aldrinum < 2 mánaða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Krabbameinsmyndun

Í rotturannsókni olli glýseról fenýlbútýrat tölfræðilega marktækri aukningu á nýgengi þrúgufrumukirtilæxlis, krabbameins og samblandi æxla í brisi hjá karl- og kvendýrum við skammt sem var 4,7- og 8,4-faldur skammtur hjá fullorðnum sjúklingum (6,87 ml/m²/dag byggt á sameinuðu AUC fyrir PBA og PAA). Nýgengi eftirfarandi æxla jókst einnig hjá kvenrottum: eggþúsþekjufrumuæxli í skjaldkirtli, krabbamein og sambland af kirtilæxli og krabbameini, sambland af nýrilbarkaræxli og -krabbameini, hálstaugaslíðursæxli, sepi í uppistöðuvef legslímhúðar og sambland af sepa og sarkmeini.

Glýseról fenýlbútýrat var ekki æxlismyndandi í skömmtum upp að 1.000 mg/kg/dag í 26 vikna mýsarannsókni.

Glýseról fenýlbútýrat hefur verið prófað á sviði *in vitro* og *in vivo* erfðaeiturhrifarannsóknum, og sýnt engin erfðaeiturhrif.

Skert frjósemi

Glýseról fenýlbútýrat hafði engin áhrif á frjósemi eða æxlun hjá karl- og kvenrottum við klínísk útsetningargildi. Þó sáust við inntökuskammta, sem voru u.þ.b. 7-faldir skammtar fullorðinna sjúklinga, eituráhrif bæði hjá móður og karldýri og fjöldi ólífvænna fóstora jókst.

Þroskarannsóknir

Gjöf glýseról fenýlbútýrats með inntöku á tímabili líffæramyndunar hjá rottum og kaninum hafði engin áhrif á þroska fósturvísis-fósturs við skammta sem voru 2,7- og 1,9-faldir skammtar hjá fullorðnum sjúklingum, í þeirri röð. Þó sáust eitrunaráhrif og aukaverkanir á þroska fósturvísis-fóstra, þ.m.t. lækkuð fósturþyngd og hálsrif í rotturannsókni með skammti sem var 6-faldur skammtur hjá fullorðnum sjúklingum, byggt á sameinuðu AUC fyrir PBA og PAA. Enginn þroskaafbrigðileiki sást hjá rottum 92 daga eftir got eftir gjöf hjá þunguðum rottum með inntöku á tímabili líffæramyndunar og mjólkurskeiðs.

Rannsókn á ungum dýrum

Í rannsókn á ungum dýrum sem fengu daglegan skammt með inntöku á 2. degi eftir got gegnum mökunartímabil og þungun eftir að hafa náð kynþroska, minnkaði endanleg líkamsþyngd skammtaháð hjá karl- og kvendýrum um allt að 16% og 12%, í þeirri röð. Frjósemi (fjöldi þungaðra rotta) minnkaði um allt að 25% við skammt sem var 2,6-faldur skammtur hjá fullorðnum sjúklingum. Eituráhrif á fósturvísi (jók endursög) og minnkuð gotstærð sáust einnig.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

Eftir að glasið hefur verið opnað verður að nota lyfið innan 14 daga. Farga verður þá glasinu og innihaldi þess, þrátt fyrir að glasið hafi ekki tæmst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tær, gler af gerð III, glas með háþéttni HDPE-pólýetýlen loki með barnalæsingu samhæfðri sprautuinnstungu.

Hvert glas inniheldur 25 ml af vökva.

Pakkningarstærð: 1 glas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ráðleggja skal sjúklingum um að, á grundvelli ávísaðs skammtamagns, þeir geti fengið CE-merktar sprautur af viðeigandi stærð fyrir skömmtun og sem passa við sprautuinnstungu flöskuna, í apóteki.

Nota skal eina munngjafarsprautu á dag. Ekki á að skola munngjafarsprautuna á milli daglegra skammta því að aðkoma vatns brýtur niður glýseról fenýlbútýrat. Farga skal munngjafarsprautunni eftir síðasta skammt hvers dags.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan samrýmanleika glýseról fenýlbútýrats við silikónsondur til lækninga, um nef í maga, magafistil eða í ásgörn. Við *in vitro* rannsóknir þar sem lagt var mat á endurheimtuhlutfall heildarskammts sem gefinn var með sondu um nef eða magafistil, kom í ljós að endurheimtuhlutfall var > 99% fyrir skammta > 1 ml og u.þ.b. 70% fyrir 0,5 ml skammt. Því er ráðlagt að nota nef- og magaslöngur, nef- og ásgarnarslöngur eða magaslöngur eingöngu til að gefa skammta sem eru ≥ 1 ml. Ef nauðsynlegt er að gefa 0,5 ml skammt eða minni með slíkum sondum um nef í maga, magafistil eða í ásgörn skal gefa gaum að lágri lyfjaendurheimt við skömmtun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokkhólmur
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1062/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25/08/2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Svíþjóð

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakklandi

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

RAVICTI 1,1 g/ml vökvi til inntöku
glýseról fenýlbútýrat

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 1,1 g af glýseról fenýlbútýrati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Vökvi til inntöku
1 glas með 25 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eða notkunar í maga og þarma.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Notið innan 14 daga eftir að umbúðir hafa verið opnaðar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1062/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

RAVICTI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLAS

1. HEITI LYFS

RAVICTI 1,1 g/ml vökvi til inntöku
glýseról fenýlbútýrat

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 1,1 g af glýseról fenýlbútýrati.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Vökvi til inntöku
25 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eða notkunar í maga og þarma.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 14 daga eftir að umbúðir hafa verið opnaðar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1062/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

RAVICTI 1,1 g/ml vökvi til inntöku glýseról fenýlbútýrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um RAVICTI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota RAVICTI
3. Hvernig nota á RAVICTI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á RAVICTI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um RAVICTI og við hverju það er notað

RAVICTI inniheldur virka efnið glýseról fenýlbútýrat sem er notað til meðferðar við sex þekktum „röskunum á þvagefnishring“ (UCD) hjá fullorðnum og börnum. Þessar raskanir á þvagefnishring (UCD) eru skortur á tilteknum lifrarensímum eins og karbamoylfosfat-synthetasa I (CPS), ornipínkarbamoyltransferasa, (OTC), argininosuccinat synthetasa (ASS) ensímum, arginínósúkkínatlýasa (ASL) arginasa I, (ARG) og ornipíntranslókasa (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome) eða HHH heilkenni.

RAVICTI skal nota samhliða mataræði sem dregur úr próteininntöku og í sumum tilvikum með fæðubótarefnum eins og lífnauðsynlegum aminosýrum (arginíni, sítrúllíni, próteinsnauðum viðbótarhitaeiningum).

Um raskanir á þvagefnishring

- Við raskanir á þvagefnishring getur líkaminn ekki fjarlægt köfnunarefni úr próteini sem við borðum.
- Venjulega breytir líkaminn aukaköfnunarefni í próteininu í úrgangsefnasamband sem nefnist „ammoníak“. Lifrin fjarlægir ammoníak úr líkamanum gegnum hringrás sem nefnist „þvagefnishringur“.
- Við raskanir á þvagefnishring getur líkaminn ekki framleitt nægilegt magn lifrarensíma til að fjarlægja aukaköfnunarefnið.
- Það þýðir að ammoníak safnast upp í líkamanum. Ef ammoníak er ekki fjarlægt úr líkamanum getur það skaðað heilann og afleiðingin orðið minni háttar meðvitundarleysi eða dá.
- Raskanir á þvagefnishring eru mjög sjaldgæfar.

Hvernig RAVICTI starfar

RAVICTI aðstoðar líkamann við að eyða úrgangs köfnunarefni. Þannig minnkar ammoníakmagn í líkamanum.

2. Áður en byrjað er að nota RAVICTI

Ekki má nota RAVICTI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir glýseról fenýlbútýrati
- ef þú ert með bráða hækkun ammoníaks (mikið magn ammóníaks í blóðinu), sem þarf að grípa hraðar inn í (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Ef þú ert ekki viss um hvort framangreint eigi við um þig skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en byrjað er að nota RAVICTI.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en RAVICTI er notað:

- ef upp koma vandamál vegna nýrna eða lifrar er það vegna þess að RAVICTI er fjarlægt úr líkamanum gegnum nýru og lifur
- ef upp koma vandamál með bris, maga eða garnir. Þessi líffæri sjá um frásog RAVICTI inn í líkamann

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af framangreindu eigi við um þig skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en byrjað er að nota RAVICTI.

Í sumum tilvikum, svo sem við sýkingar eða eftir aðgerðir, getur magn ammoníaks hækkað þrátt fyrir meðferð með þessu lyfi og getur skemmt heilann (heilakvilli vegna of mikils ammoníaks).

Í öðrum tilvikum hækkar magn ammoníaks í blóði hratt. Í því tilviki kemur RAVICTI ekki í veg fyrir að ammoníaksmagn í blóði verði hættulega hátt.

Hátt ammoníaksmagn leiðir til ógleði, uppkasta eða ruglástands. **Látið lækinn vita eða farið á sjúkrahús þegar í stað ef vart verður við einhver þessara einkenna.**

Prófanir á rannsóknarstofu eru nauðsynlegar til þess að lækinn geti ákvarðað og viðhaldið rétta skammtinum fyrir þig.

RAVICTI verður taka með sérstöku lágpróteinmataræði.

- Þetta mataræði verður útfært af lækni þínum og næringarfræðingi.
- Þú verður að fara vandlega eftir leiðbeiningum um mataræðið.
- Þú munt þurfa meðferð og fara að leiðbeiningum um mataræðið allt þitt líf, nema að þú gangist undir lifrigræðslu sem heppnast.

Notkun annarra lyfja samhliða RAVICTI

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita, einkanlega ef þú notar eftirfarandi lyf en verkun þeirra getur minnkað ef þau eru notuð með RAVICTI. Ef þú notar þessi lyf geturðu þurft á að halda reglulegum blóðprófum:

- mídazólám og barbítúröt - notuð sem róandi lyf, við svefnvandamálum eða flogaveiki
- getnaðarvarnir

Láttu lækinn vita ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum því að þau geta aukið magn ammoníaks í líkamanum eða breytt því hvernig RAVICTI vinnur:

- barksterar - notaðir til að meðhöndla bólgusvæði í líkamanum
- valpróat - lyf við flogaveiki
- halóperídól - notað til að meðhöndla sum geðheilbrigðisvandamál
- próbenesíð - til að meðhöndla mikið magn þvagsýru í blóði sem getur valdið þvagsýrugigt
- lípasahemlar (eins og orlistat) - notaðir til að meðhöndla offitu
- lípasi í uppbótarmeðferð í tengslum við bris

Ef eitthvað af framangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum áður en byrjað er að nota RAVICTI.

Meðganga, getnaðarvörn og brjóstagjöf

- Ef þú ert þunguð, skaltu láta lækinn vita áður en þú byrjar að nota RAVICTI. Ef þú verður þunguð á meðan þú tekur RAVICTI, skaltu leita til læknisins. Ekki má nota RAVICTI á meðgöngu, þar sem ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ófætt barnið.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð með RAVICTI stendur. Ræddu við lækinn um bestu gerð getnaðarvarnar fyrir þig.
- Þú skalt ræða við lækinn áður en þú ákveður að vera með barn á brjósti á meðan þú tekur RAVICTI. Vega þarf og meta ávinning meðferðar fyrir þig og kosti brjóstgjafar fyrir barnið og og ákveða á grundvelli matsins hvort halda eigi brjóstagjöf áfram eða hætta meðferð með RAVICTI. Það er vegna þess að RAVICTI getur borist í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Akstur og notkun véla

RAVICTI getur haft mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Taka RAVICTI getur valdið þér svima eða höfuðverk. Ekki aka eða nota vélar á meðan þessar aukaverkanir standa yfir.

3. Hvernig nota á RAVICTI

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fylgja verður sérstöku lágpróteinmataræði á meðan meðferð með glýseról fenýlbútýrats stendur.

- Læknirinn og næringarfræðingurinn munu skipuleggja mataræðið fyrir þig.
- Þú þarft að fylgja mataræðinu vandlega.
- Þú gætir þurft að taka viðbótar aminosýruefnasamsetningar.
- Þú þarft að fá meðferð og fylgja slíku mataræði út ævina, nema þú farir í árangursríka lifrarígræðslu.

Ráðlagður skammtur

Læknirinn segir þér hve mikið af RAVICTI þú skulir nota á dag.

- Daglegur skammtur fer eftir stærð og þyngd, magni af próteini í mataræðinu og hve miklar raskanir eru á þvagefnahringnum.
- Læknirinn gefur hugsanlega lægri skammt ef um er að ræða nýrna- eða lifrarvandamál.
- Það þarf að fara reglulega í blóðpróf svo að læknirinn geti ákvarðað réttan skammt fyrir þig.
- Læknirinn gæti sagt þér að taka RAVICTI oftari en 3 sinnum á dag. Hjá ungum börnum gæti það þýtt 4 til 6 sinnum á dag. Það verða að líða a.m.k. 3 klst. á milli skammta.

Notkun lyfsins

Læknirinn segir þér hvernig eigi að taka inn RAVICTI vökvann. Það má gera með eftirfarandi hætti:

- um munn
- gegnum slöngu sem fer í gegnum kviðvegginn inn í magann - nefnist magafistill (magaraufun)
- gegnum slöngu sem þrædd er um nefið niður í maga og nefnist sonda

RAVICTI er til inntöku um munn nema læknirinn taki annað fram.

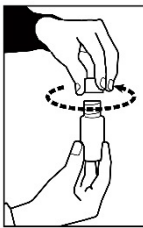
RAVICTI með máltíðum

Taka skal RAVICTI með máltíð eða strax eftir hana. Ungum börnum ætti að gefa lyfið með fæðu eða strax á eftir.

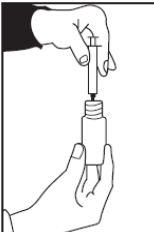
Skammtamæling

- Notið munngjafarsprautu til að mæla skammtinn.
- Þú ættir að hafa RAVICTI flöskuna ásamt munngjafarsprautu til að gefa rétt magn, RAVICTI .

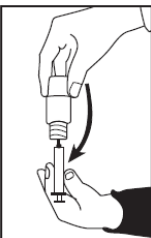
1. Opnaðu glasið af RAVICTI með því að þrýsta hettunni niður og snúa til vinstri.



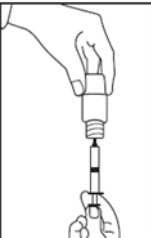
2. Stingdu oddi munngjafarsprautunnar inn í samhæfða sprautuinnspungu á flöskunni.



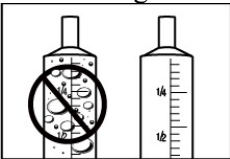
3. Snúðu glasinu á hvolf með munngjafarsprautuna ístungna.



4. Fylltu munngjafarsprautuna með því að draga bulluna út þar til sprautan er fyllt af því magni af RAVICTI sem læknirinn sagði þér að taka.
 – Aths.: Ef mögulegt er skal nota þá sprautu sem er næst (en ekki minni en) ráðlögðum skammti (t.d. ef skammturinn er 0,8 ml skal nota 1 ml munngjafarsprautu).



5. Bankið létt á munngjafarsprautuna til að fjarlægja loftbólur til að tryggja að hún sé með réttu magni af vökva.

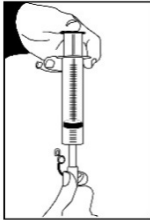


6. Kyngið vökvum úr munngjafarsprautunni eða festið sprautuna við magafistil (gastrostomy) eða sondu (slöngu sem þrædd er um nefið niður í maga).

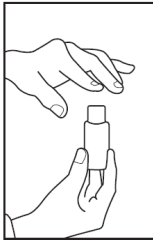


7. **Áríðandi:** Ekki blanda eða hræra RAVICTI út í meira vökvamagn svo sem vatn eða safi, þar sem RAVICTI er þyngra en flestir vökvar. Ef RAVICTI er blandað saman við mikið magn af vökva getur það leitt til þess að þú fáið ekki fullan skammt.
 8. RAVICTI er hægt að blanda í lítið magn af mjúkri fæðu, s.s tómatsósu, næringarblöndur, eplamauk eða graskersmouk.

9. Ef rúmtak munngjafarsprautunnar er minna en ávísaður skammtur þarf að endurtaka þessi skref til að ná fullum skammti. Nota skal eina munngjafarsprautu fyrir alla skammta sem teknir eru daglega.
10. Eftir að tekinn hefur verið fullur skammtur skal fá sér vatnssopa til að tryggja að ekkert lyf sé eftir í munnum eða skola magafistilinn eða sonduna með 10 ml af vatni með því að nota nýja munngjafarsprautu. Ekki á að nota sprautuna sem notuð var til að skola magafistilinn eða sonduna til að mæla skammtinn af RAVICTI, til að forðast að vatn komist í lyfið.



11. Lokaðu flöskunni með því að skrúfa lokið á.



12. **Áríðandi:** Ekki skola munngjafarsprautuna á milli skammta, þar sem vatn veldur því að RAVICTI brotnar niður. Ef RAVICTI kemst í snertingu við vatn verður lausnin skýjuð. Geymdu glasið og munngjafarsprautuna á hreinum og þurrum stað á milli skammta.
13. Eftir síðasta skammt dagsins skaltu farga munngjafarsprautunni. Ekki á að endurnýta sprautuna til að mæla skammt af RAVICTI síðar.
14. Ónotaðar sprautur sem eftir eru ætti að geyma til notkunar síðar með öðru glasi. Farga ætti hverju glasi að 14 dögum liðnum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um skal ræða við lækni.

Ef vart verður við einhver eftirfarandi einkenni skal þegar í stað leita til læknis eða fara á sjúkrahús því að þetta geta verið merki um ofskömmtun eða of hátt magn ammoníaks:

- syfjutilfinning, þreyta, svimatilfinning eða stundum ruglástand
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- heymarvandamál
- vera illa áttaður/áttuð
- minnkuð minnisgeta
- taugasjúkdómsástand getur versnað

Ef gleymist að taka RAVICTI

Ef gleymist að taka skammt skal taka hann strax og munað er eftir. Ef næsti skammtur er eftir minna en 2 klst. hjá fullorðnum skal sleppa honum og taka næsta skammt eins og venjulega.

Fyrir börn: Ef næsti skammtur er eftir minna en 30 mín. skal sleppa honum og gefa næsta skammt eins og venjulega.

- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef hætt er að nota RAVICTI

Þú þarft að taka lyfið og fylgja sérstöku lágpróteinmataræði alla ævi. Ekki má hætta að taka RAVICTI án þess að ræða við lækinn áður.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir. Lyfið getur valdið eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- magabemba eða -verkur, hægðateppa, niðurgangur, brjóstsviði, vindgangur, uppköst, ógleði, verkur í munni, uppsölur
- bólgur á höndum eða fótum, þreytutilfinning
- svimatilfinning, höfuðverkur og skjálfti
- minnkuð eða aukin matarlyst
- ekki löngun í að borða mat
- blæðingar á milli tíða
- þrymlabólur, óeðlileg lykt af húð
- próf sýna hækkuð gildi lifrarensíma, ójafnvægi í blóðsöltum, lág gildi fyrir sum hvít blóðkorn (eítelfrumur) eða D vítamín

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- munnþurrkur, ropi, magaverkur eða -óþægindi, breytingar á hægðum t.d. ólíukenndar, bráð hægðabörf, sársaukafull hægðalosun, bólga í munni og vörum
- hungurtilfinning, hækkaður hiti
- hitakóf
- gallblöðruverkur
- þvagblöðruverkur
- bakverkur, bólgin liðamót, vöðvakrampar, verkir í hand- og fótleggjum, hælbeinsspori
- veirusýking í þörmum
- náladofi, óeirð, svefnleysi, syfja, talvandamál, ruglástand, þunglyndi, breytt bragðskyn
- blæðingar stöðvast eða eru óreglulegar
- raddkvilli, blóðnasir, stíflað nef, sár eða aumur háls
- hárlos, svitnar meira en venjulega, kláðaútbrot
- ójafn hjartsláttur
- minnkuð skjaldkirtilsstarfsemi
- þyngdartap eða -aukning
- blóðsýni sýna hækkað eða lækkað kalíum í blóðinu
- próf sýna hækkuð gildi þríglíseríðs, lágþéttni fitupróteins eða hvíttra frumna í blóðinu
- próf sýna óeðlilegt hjartalínurit (hjartarafrit, EKG)
- próf sýna lengri próþrombín tíma
- próf sýna lágt albúmín í blóði

Aukaverkanir hjá börnum yngri en 2 mánaða að aldri

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram í klínískri rannsókn hjá 16 sjúklingum sem voru yngri en 2 mánaða að aldri:

- niðurgangur, hægðatregða, vindgangur, magabakflæði, léleg fæðuinntaka
- útbrot
- fækkun rauðra blóðfrumna
- fjölgun blóðflagna (getur valdið blóðtappa)
- hækkun lifrarensíma
- lækkuð amínósýrugildi

Aukaverkanir hjá börnum 2 mánaða til innan við 2 ára

- niðurgangur, hægðatregða
- exem, ójöfnur á nöglum, útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [VIÐAUKA V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á RAVICTI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota RAVICTI eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða glassins á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Þegar búið er að opna glasið verður að nota lyfið innan 14 daga frá því að það var opnað. Farga ætti glasinu þótt það hafi ekki tæmst.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

RAVICTI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er glýseról fenýlbútýrat.
- Hver ml af vökva inniheldur 1,1 g af glýseról fenýlbútýrati. Eðlisþyngd þess samsvarar 1,1 g/ml
- Ekki eru nein önnur innihaldsefni.

Lýsing á útliti RAVICTI og pakkningastærðir

Vökvinn er settur á 25 ml glært glerglas og settur á það tappi úr plasti með barnalæsingu.

Til þess að tryggja rétta skömmtun RAVICTI má fá CE-merktar sprautur af viðeigandi stærð fyrir skammtinn, sem passa við sprautuinnstunguna, í apóteki. Spyrðu lækni þinn eða lyfjafræðing hvernig sprautur þú þarft að útvega byggst á ávísuðu magni.

Markaðsleyfishafi

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokkhólmur
Svíþjóð

Framleiðandi

Unimedica AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Svíþjóð
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakklandi

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.