

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RAVICTI 1,1 g/ml šķidrums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā šķidruma mililitrā ir 1,1 g glicerīna fenilbutirāta (glycerol phenylbutyrate). Tas atbilst blīvumam 1,1 g/ml.

3. ZĀĻU FORMA

Šķidrums iekšķīgai lietošanai.

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

RAVICTI ir paredzēts lietošanai kā papildu terapija pacientiem hronisku urīnvielas cikla traucējumu (UCT) ārstēšanai, tostarp karbamoilfosfāta sintetāzes I (KPS), ornitīna karbamoiltransferāzes (OKT), arginīna sukcināta sintetāzes (ASS), argininosukcināta liāzes (ASL), argināzes I (ARG) un ornitīna translokāzes nepietiekamības -hiperornitinēmijas-hiperamonēmijas homocitrulinēmijas sindroma (HHH) gadījumā, ko nevar ārstēt, tikai ierobežojot olbaltumvielu uzņemšanu ar uzturu un/vai ar aminoskābju uztura bagātinātājiem.

RAVICTI jālieto, ievērojot ar uzturu uzņemto olbaltumvielu ierobežojumus, un dažkārt ar uztura bagātinātājiem (piemēram, neaizvietojamām aminoskābēm, arginīnu, citrulīnu, uztura kalorāžas bagātinātājiem bez olbaltumvielām).

4.2. Devas un lietošanas veids

RAVICTI lietošana jānosaka ārstam, kuram ir pieredze UCT ārstēšanā.

Devas

RAVICTI jālieto, ievērojot ar uzturu uzņemto olbaltumvielu ierobežojumus un dažkārt ar uztura bagātinātājiem (piemēram, neaizvietojamām aminoskābēm, arginīnu, citrulīnu, uztura kalorāžas bagātinātājiem bez olbaltumvielām) atkarībā no augšanas un attīstības stimulēšanai nepieciešamā uztura olbaltumvielu daudzuma dienā.

Dienas deva individuāli jāpielāgo atbilstoši pacienta olbaltumvielu panesamībai un nepieciešamajai olbaltumvielu uzņemšanai dienā.

Ārstēšana ar RAVICTI var būt nepieciešama visa mūža garumā, ja vien netiek izvēlēta ortotopiska aknu transplantācija.

Pieaugušie un bērni

Ieteicamā deva ir atšķirīga pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši fenilsviestskābi un pacientiem, kuri pāriet no nātrija fenilbutirāta vai nātrija fenilacetāta/nātrija benzoāta injekcijas uz RAVICTI.

Ieteicamā kopējā RAVICTI dienas deva ir nosakāma pēc ķermeņa virsmas laukuma un tās diapazons ir no 4,5 ml/m²/dienā līdz 11,2 ml/m²/dienā (no 5,3 g/m²/dienā līdz 12,4 g/m²/dienā), un jāņem vērā šādi faktori:

kopējā dienas deva jāsadala vienādās daļās un jādod ar katru maltīti vai katrā barošanas reizē (piemēram, no trim līdz sešām reizēm dienā). Katras devas lielums jānoapaļo uz augšu līdz tuvākajai devai ar 0,1 ml precizitāti pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem, un ar 0,5 ml precizitāti pacientiem, kuru vecums ir 2 gadi un vecāki.

Ieteicamā sākotnējā deva pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši fenilbutirātu

- 8,5 ml/m²/dienā (9,4 g/m²/dienā) pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums (KVL) <1,3 m²;
- 7 ml/m²/dienā (8 g/m²/dienā) pacientiem, kuru KVL ≥1,3 m².

Sākotnējā deva pacientiem, kas pāriet no nātrija fenilbutirāta uz RAVICTI

pacientiem, kas pāriet no nātrija fenilbutirāta uz RAVICTI, jāsaņem tāda RAVICTI deva, kas satur tādu pašu fenilsviestskābes daudzumu. Pārreķins tiek veikts šādi:

- kopējā RAVICTI dienas deva (ml) = kopējā nātrija fenilbutirāta tablešu dienas deva (g) x 0,86;
- kopējā RAVICTI dienas deva (ml) = kopējā nātrija fenilbutirāta pulvera dienas deva (g) x 0,81.

Sākotnējā deva pacientiem, kas pāriet no nātrija fenilacetāta/nātrija benzoāta injekcijas uz RAVICTI

Kad pacienti, kas pāriet no nātrija fenilacetāta/nātrija benzoāta uz RAVICTI, ir stabili ar kontrolētu amonjaka koncentrāciju, viņiem ir jāsaņem RAVICTI deva, kas ir augšējā terapijas diapazona robeža (11,2 ml/m²/dienā), veicot amonjaka mērījumus plazmā, lai noteiktu turpmākās devas.

Ieteicamais dienas devas režīms 8,5 ml/m²/dienā- 11,2 ml/m²/dienā līdz pat 24 stundu periodā pacientiem, kas ir stabili bez turpmākās hiperamonēmijas, ir sekojošs:

- 1. solis: 100% nātrija fenilacetāta/nātrija benzoāta devas un 50% RAVICTI devas 4-8 stundas;
- 2. solis: 50% nātrija fenilacetāta/nātrija benzoāta devas un 100% RAVICTI devas 4-8 stundas;
- 3. solis: nātrija fenilacetāts/nātrija benzoāts tiek pārtraukts un tiek turpināta pilna RAVICTI deva saskaņā ar ēdiena uzņemšanas režīmu 4-8 stundas.

Datus par farmakodinamiskajām un farmakokinētiskajām īpašībām šai vecuma grupai skatiet 5.1. un 5.2. apakšpunktos.

Devas pielāgošana un uzraudzība pieaugušiem un bērniem

Dienas deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta novērtēto urīnvielas sintēzes apjomu (ja ir), olbaltumvielu toleranci, kā arī augšanas un attīstības stimulēšanai nepieciešamo uztura olbaltumvielu daudzumu dienā. Uztura olbaltumvielās ir aptuveni 16% slāpekļa pēc svara. Pieņemot, ka aptuveni 47% no uztura slāpekļa tiek izdalīts kā atlieku slāpekklis un aptuveni 70% no lietotās 4-fenilsviestskābes (4-phenylbutyric acid - PBA) devas tiek pārveidots par fenilacetilglutamīnu (urinary phenylacetylglutamine - U-PAGN) un izvadīts ar urīnu, sākotnēji novērtētā glicerīna fenilbutirāta deva 24 stundu periodā ir 0,6 ml glicerīna fenilbutirāta uz vienu gramu uztura olbaltumvielu, kas uzņemtas 24 stundu laikā, pieņemot, ka glicerīna fenilbutirāts aptver visu izdalīto slāpekli un tas tiek izdalīts kā fenilacetilglutamīns (phenylacetylglutamine - PAGN).

Pielāgošana, pamatojoties uz amonjaku plazmā

Glicerīna fenilbutirāta deva jāpielāgo, lai panāktu, ka amonjaka līmenis plazmā tukšā dūšā ir mazāks par pusi no normas augšējās robežas (upper limit of normal - ULN) pacientiem, kas ir vismaz 6 gadus veci. Zīdaiņiem un jaunākiem bērniem (kopumā tiem, kas jaunāki par 6 gadiem), kam ir grūti noteikt amonjaka līmeni tukšā dūšā biežu ēdienreizi dēļ, pirmajam amonjaka līmeņa mērījumam no rīta ir jābūt mazākam par ULN.

Pielāgošana, pamatojoties uz fenilacetilglutamīnu urīnā

U-PAGN mērījumus var izmantot, lai palīdzētu veikt glicerīna fenilbutirāta devu pielāgošanu un novērtētu atbilstību. Katrs 24 stundu laikā izdalītais U-PAGN grams atbilst atlieku slāpeklim, kas izveidojies no 1,4 gramiem uztura olbaltumvielu. Ja U-PAGN izdalīšana nav pietiekama, lai aptvertu dienas uztura olbaltumvielu uzņemšanu, un amonjaka līmenis tukšā dūšā ir lielāks par pusi no ieteicamās ULN, glicerīna fenilbutirāta deva jāpielāgo, to palielinot. Devas pielāgošanas apmērs jānosaka, ņemot vērā uztura olbaltumvielu daudzumu, kas nav aptverts, kā to norāda 24 stundu U-

PAGN līmenis un novērtētā glicerīna fenilbutirāta deva, kas nepieciešama uz vienu gramu uzturā lietoto olbaltumvielu.

Ja U-PAGN koncentrācija ir zem tālāk norādītajiem līmeņiem, tas var norādīt uz nepareizu zāļu lietošanu un/vai neatbilstību:

- 9000 mikrogrami (mkg)/ml pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem;
- 7000 mikrogrami (mkg)/ml pacientiem, kuru vecums ≥ 2 gadiem un kuru $\text{KVL} \leq 1,3$;
- 5000 mikrogrami (mkg)/ml pacientiem, kuru vecums ≥ 2 gadiem un kuru $\text{KVL} > 1,3$.

Ja U-PAGN koncentrācija ir zemāka par šo līmeni, jānovērtē zāļu atbilstība un/vai zāļu lietošanas efektivitāte (piemēram, izmantojot barošanu caur zondi), kā arī atbilstošiem pacientiem jāapsver glicerīna fenilbutirāta devas palielināšana, lai panāktu optimālu amonjaka kontroli (normas robežās pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem, un mazāk nekā pusi no ULN vecākiem pacientiem tukšā dūšā).

Pielāgošana, pamatojoties uz fenilacetātu un fenilacetilglutamīnu plazmā

Ja nav augsta amonjaka līmeņa vai citas vienlaicīgas saslimšanas, vemšanas, sliktas dūšas, galvassāpju, apjukuma vai miegainības simptomi var būt feniletikskābes (*phenylacetic acid* - PAA) toksicitātes pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu, PAA toksicitāte). Tāpēc PAA un PAGN līmeņa mērīšana plazmā var palīdzēt noteikt devu. Ir novērots, ka kopumā PAA un PAGN attiecība plazmā (abas mērītas mkg/ml) ir mazāka par 1 tiem pacientiem, kam nav uzkrājusies PAA. Pacientiem, kuru PAA un PAGN attiecība pārsniedz 2,5, konjugācijas reakcijas piesātinājuma dēļ turpmāka glicerīna fenilbutirāta devas palielināšana var nepalielināt PAGN veidošanos pat tad, ja palielinās PAA koncentrācija plazmā. Šādos gadījumos devas lietošanas biežuma palielināšanas rezultātā var tikt panākts zemāks PAA līmenis plazmā un mazāka PAA un PAGN attiecība. Mainot glicerīna fenilbutirāta devu, rūpīgi jāuzrauga amonjaka līmenis.

N-acetilglutamāta sintāzes (NAGS) un CITRĪNA (2. tipa citrulīnēmija) nepietiekamība

RAVICTI drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar N-acetilglutamāta sintāzes (NAGS) un CITRĪNA (2. tipa citrulīnēmija) nepietiekamību, nav pierādīta.

Pediātriskā populācija

Devas ir vienādas pieaugušajiem un pediātriskiem pacientiem.

Aizmirsta deva

Katra aizmirstā deva jālieto, tiklīdz atceraties par to. Aizmirstā deva jāizlaiž un devu lietošana jāatsāk atbilstoši parastajam plānam, ja nākamā iepļānotā deva jālieto 2 stundu laikā pieaugušajiem un 30 minūšu laikā bērniem. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Īpašas populācijas

Vecāki cilvēki (65 gadi vai vecāki)

RAVICTI klīniskajos pētījumos netika iekļauts pietiekami daudz tādu pacientu, kuru vecums bija ≥ 65 gadiem, lai noteiktu, vai viņiem ir no jaunākiem pacientiem atšķirīga reakcija. Kopumā devas izvēle vecākiem cilvēkiem jāveic piesardzīgi, parasti sākot ar devu diapazona mazākajām devām, jo viņiem biežāk sastopami aknu, nieru vai sirds darbības traucējumi, kā arī biežāk sastopamas vienlaicīgi esošas saslimšanas vai citu zāļu lietošana.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā PAA pārveidošana par PAGN notiek aknās, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt samazināta šī pārveidošanas spēja un augstāks PAA līmenis plazmā, kā arī lielāka plazmas PAA un PAGN attiecība. Līdz ar to pieaugušiem un pediātrijas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem sākumā jālieto ieteicamā devu diapazona mazākās devas (4,5 ml/m²/dienā) un jāturpina lietot mazāko nepieciešamo devu, lai kontrolētu pacienta amonjaka līmeni. Ja PAA un PAGN attiecība plazmā pārsniedz 2,5, tas var norādīt uz piesātinājumu spējai PAA pārveidot par PAGN un uz nepieciešamību samazināt devas un/vai palielināt devu

lietošanas biežumu. PAA un PAGN attiecība plazmā var būt noderīgs rādītājs devu uzraudzībai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi UCT pacientiem ar nieru darbības traucējumiem; glicerīna fenilbutirāta drošums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav zināms. RAVICTI ir piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Šādiem pacientiem ieteicams uzsākt un turpināt zāļu lietošanu ar zemāko devu, kas nepieciešama amonjaka līmeņa kontrolei asinīs.

Lietošanas veids

Iekšķīgai vai gastroenterālai lietošanai.

RAVICTI jālieto kopā ar maltīti un jāievada tieši mutē ar perorālo šļirci. Zāles nedrīkst pievienot vai iemaisīt lielā tilpumā cita šķidruma, jo glicerīna fenilbutirāts ir smagāks par ūdeni un tāpēc zāļu ievadīšana var būt nepietiekama. Ir veikti saderības pētījumi (skatīt 4.5. apakšpunktu). RAVICTI var pievienot nelielam daudzumam ābolu biezeņa, keču vai ķirbju biezeņa, un tas jāizlieto 2 stundu laikā, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā (25 °C). Šīs zāles var samaisīt ar medicīniskiem preparātiem (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree un Citrulline) un izlietot 2 stundu laikā, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā (25 °C), vai 24 stundu laikā, ja tiek uzglabāts ledusskapī.

Pacienti jāinformē, ka aptiekā ir pieejamas perorālās šļirces ar CE marķējumu, kas saderīgas ar integrēto šļirces ieliktni pudelē un nozīmētajam devas tilpumam piemērotu izmēru (skatīt 6.6. apakšpunktu).

RAVICTI pudele jāatver, piespiežot vāciņu un pagriežot pa kreisi. Perorālās šļirces uzgalis jāievieto šļirces ieliktnī un pudele jāapgriež otrādi ar ievietotu šļirci. Pēc tam perorālā šļirce jāpiepilda, pavelkot atpakaļ virzuli, līdz perorālā šļirce piepildīta ar nozīmēto zāļu daudzumu. Šļircei jāpiesit, lai atbrīvotos no gaisa burbuļiem un pārliecinātos, ka tā ir piepildīta ar pareizu šķidruma daudzumu. Šķidrumu var norīt no perorālās šļirces vai perorālo šļirci var pievienot gastrostomas vai nazogastrālajai zondei. Tā pati perorālā šļirce jāizmanto visām vienā dienā lietotajām devām. Ir svarīgi nodrošināt, lai devu lietošanas starplaikā perorālā šļirce tiktu uzglabāta tīra un sausa. Perorālo šļirci nedrīkst skalot starp dienas devu lietošanas reizēm, jo ūdens klātbūtnē glicerīna fenilbutirāts noārdās. Pēc lietošanas cieši jāaizver pudele. Pēc pēdējās dienas devas lietošanas perorālā šļirce jāizmet.

RAVICTI var arī lietot ar medicīnisko silikona nazogastrālo vai gastrostomas zondi, kurai ir CE marķējums, pacientiem, kas nevar uzņemt zāles caur muti.

Papildu informāciju par lietošanas metodi un saderības/lietošanas stabilitātes pētījumiem, lūdzu, skatīt 6.6. apakšpunktā.

Sagatavošanās nazogastrālās vai gastrostomas zondes lietošanai

In vitro pētījumos, kuros novērtēja ievadīto zāļu procentuālo daudzumu no kopējās devas ar nazogastrālām, nazojejunālām vai gastrostomas zondēm, tika konstatēts, ka ievadītais devas daudzums bija > 99% devām, kuras ≥ 1 ml, un 70% no 0,5 ml devas. Pacientiem, kuri var norīt šķidrumu, RAVICTI jālieto perorāli - pat tiem pacientiem, kam ir nazogastrāla zonde un/vai gastrostomas zonde. Tomēr pacientiem, kas nevar norīt šķidrumu, nazogastrālā vai gastrostomas zonde var tikt lietota, lai ievadītu RAVICTI šādi:

- perorālā šļirce jāizmanto, lai no pudeles paņemtu parakstīto RAVICTI devu;
- perorālās šļirces uzgalis jāuzliek uz gastrostomas/nazogastrālās zondes gala;
- lai ievadītu RAVICTI zondē, jāizmanto perorālās šļirces virzulis;
- vienreiz jāizskalo ar 10 ml ūdens vai medicīniska preparāta un pēc lietošanas jāļauj noskalotajam šķidrumam notecēt.

Nav ieteicams ievadīt 0,5 ml vai mazākas devas ar nazogastrālu, gastrostomas vai nazojejunālu zondi, ņemot vērā mazo ievadāmās devas daudzumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu.
- Akūtas hiperamonēmijas ārstēšana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Arī ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu daļai pacientu var rasties akūta hiperamonēmija, tostarp hiperamonēmiskā encefalopātija.

Samazināta fenilbutirāta absorbcija aizkuņģa dziedzera darbības traucējumu un zarnu malabsorbcijas gadījumā

Eksokrīnie aizkuņģa dziedzera enzīmi hidrolizē glicerīna fenilbutirātu tievajās zarnās, atdalot aktīvo daļu, fenilbutirātu, no glicerīna. Šis process nodrošina fenilbutirāta absorbciju asinsritē. Ja ir nepietiekams aizkuņģa dziedzera enzīmu daudzums vai to vispār nav, vai ir zarnu slimība, kas izraisa tauku malabsorbciju, var nenotikt vai būt samazināta glicerīna fenilbutirāta pārstrāde un/vai fenilbutirāta absorbcija, un līdz ar to var būt samazināta amonjaka kontrole plazmā. Amonjaka līmenis rūpīgi jāuzrauga pacientiem, kam ir aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi vai zarnu malabsorbcija.

Neirotoksicitāte

Ir pieejama informācija par atgriezeniskām klīniskām izpausmēm, kas liecina par neirotoksicitāti (piemēram, slikta dūša, vemšana, miegainība), saistībā ar fenilacetāta līmeni diapazonā no 499 līdz 1285 mkg/ml vēža pacientiem, kuri PAA saņēma intravenozi. Lai gan tas netika novērots klīniskajos pētījumos ar UCT pacientiem, jāpārbauda aizdomas par augstu PAA līmeni tiem pacientiem (it īpaši bērniem, kas jaunāki par 2 mēnešiem) ar neizskaidrojamu miegainību, apjukumu, sliktu dūšu un letarģiju, kam ir normāla vai zema amonjaka koncentrācija.

Ja ir vemšanas, sliktas dūšas, galvassāpju, miegainības vai apjukuma simptomi, bet nav augsta amonjaka līmeņa vai citas vienlaicīgi pastāvošas slimības, izmēriet PAA plazmā, kā arī PAA un PAGN attiecību; tie jāņem vērā glicerīna fenilbutirāta devas samazināšana vai devas lietošanas biežuma palielināšana, ja PAA līmenis pārsniedz 500 mkg/ml, bet PAA un PAGN attiecība plazmā pārsniedz 2,5.

Uzraudzība un laboratorijas analīzes

Dienas deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta novērtēto urīnvielas sintēzes apjomu (ja ir), aminoskābju profilu, olbaltumvielu toleranci, kā arī augšanas un attīstības stimulēšanai nepieciešamo uztura olbaltumvielu daudzumu dienā. Var būt nepieciešami papildu aminoskābju preparāti, lai nodrošinātu normālu neaizvietojamu aminoskābju un sazarotās ķēdes aminoskābju klāstu. Turpmākā pielāgošana var būt jāveic, ņemot vērā amonjaka līmeni plazmā, glutamīna, U-PAGN un/vai PAA un PAGN līmeni plazmā, kā arī PAA un PAGN attiecību plazmā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citu zāļu iespējamā ietekme uz amonjaku

Kortikosteroīdi

Kortikosteroīdu lietošana var izraisīt olbaltumvielu šķelšanos organismā un palielināt amonjaka līmeni plazmā. Rūpīgi uzraugiet amonjaka līmeni, ja vienlaicīgi tiek lietoti kortikosteroīdi un glicerīna fenilbutirāts.

Valproskābe un haloperidols

Valproskābe un haloperidols var izraisīt hiperamonēmiju. Rūpīgi uzraugiet amonjaka līmeni, ja UCT pacientiem jālieto valproskābe vai haloperidols.

Probenecīds

Probenecīds var inhibēt glicerīna fenilbutirāta, tostarp PAGN, metabolītu izvadīšanu caur nierēm.

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Grūtniecība

RAVICTI nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar glicerīna fenilbutirātu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi lietojot ar zālēm, kas inhibē lipāzi, jāveic, ievērojot piesardzību, jo ar gremošanas fermentu lipāzi glicerīna fenilbutirāts tiek hidrolizēts fenilsviestskābē un glicerīnā. Tas var būt saistīts ar palielinātu risku zāļu mijiedarbībai ar lipāzes inhibitoriem un ar lipāzi, kas ir aizkuņģa dziedzera enzīmu aizvietošanas terapijā.

Nevar izslēgt iespējamo ietekmi uz CYP2D6 izoenzīmu, un ir jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kas saņem zāles, kuras ir CYP2D6 substrāti.

Ir pierādīts, ka glicerīna fenilbutirāts un/vai tā metabolīti, PAA un PBA, ir vāji CYP3A4 enzīma ierosinātāji *in vivo*. *In vivo* glicerīna fenilbutirāta ietekmes rezultātā samazinājās midazolama sistēmiskā iedarbība par aptuveni 32% un palielinājās midazolama metabolīta 1-hidroksi iedarbība, rosinot domāt, ka vienmērīga glicerīna fenilbutirāta koncentrācija izraisa CYP3A4 ierosināšanu. Iespējama glicerīna fenilbutirāta mijiedarbība, ierosinot CYP3A4 un tās vielas, kuras galvenokārt metabolizē ar CYP3A4 starpniecību. Tāpēc var tikt samazināta to zāļu, tostarp dažu perorālās kontracepcijas līdzekļu, terapeitiskā iedarbība un/vai metabolītu līmeņi, kuras ir šī enzīma substrāti, kā arī nevar garantēt to pilnīgu efektivitāti pēc vienlaicīgas lietošanas ar glicerīna fenilbutirātu.

Citas zāles, piemēram, kortikosteroīdi, valproiskābe, haloperidols un probenecīds, iespējams, var ietekmēt amonjaka līmeni, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Glicerīna fenilbutirāta iedarbība uz citohroma P450 (CYP) 2C9 izoenzīmu un iespējamā mijiedarbība ar celekoksibu ir pētīta cilvēkiem, nekonstatējot nekādas mijiedarbības pazīmes.

Glicerīna fenilbutirāta ietekme uz citiem CYP izoenzīmiem cilvēkiem nav pētīta, un to nevar izslēgt.

Saderības pētījumos tika noteikta glicerīna fenilbutirāta ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ar šādiem ēdieniem un uztura bagātinātājiem: ābolu biezenis, kečups, ķirbju biezenis un pieci medicīniski preparāti (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree un Citrulline), ko parasti lieto pacienti ar UCT (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot RAVICTI sievietēm reproduktīvā vecumā, vienlaicīgi jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par glicerīna fenilbutirāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Glicerīna fenilbutirātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus, ja vien sievietei klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar glicerīna fenilbutirātu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai glicerīna fenilbutirāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar glicerīna fenilbutirātu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Glicerīna fenilbutirāts neietekmēja fertilitāti un reprodukcijas funkciju žurku tēviņiem un mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

RAVICTI būtiski ietekmē glicerīna spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ārstēšana ar glicerīna fenilbutirātu var izraisīt reiboni vai galvassāpes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr izjūt šādas nevēlamās blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Nevēlamās blakusparādības tika novērtētas, ņemot vērā zāļu iedarbību uz 114 UCT pacientiem (65 pieaugušie un 49 bērni vecumā no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem) ar KPS, OKT, ASS, ASL, ARG vai HHH nepietiekamību 4 īstermiņa un 3 ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, kuros 90 pacienti piedalījās 12 mēnešus (vidējais zāļu iedarbības laiks = 51 nedēļa).

Uzsākot ārstēšanu, var rasties vēdera sāpes, slikta dūša, caureja un/vai galvassāpes; šīs reakcijas parasti izzūd dažu dienu laikā arī tad, ja ārstēšana tiek turpināta. Ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu, visbiežāk (> 5%) tika ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā caureja, meteorisms un galvassāpes (katra no tām 8,8%), samazināta apetīte (7,0%), vemšana (6,1%) un nogurums, slikta dūša un izmainīta ādas smarža (katra no tām 5,3%).

Klīniskajā pētījumā, kurā bija iekļauti 16 UCT pacienti, kas bija jaunāki par 2 mēnešiem, tika izvērtētas papildu nevēlamās blakusparādības. Iedarbības laika mediāna bija 10 mēneši (diapazonā no 2 līdz 20 mēnešiem).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmas klasifikācijai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir attēlotas to smaguma pakāpes samazināšanās secībā.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja viens patients, atbilda kritērijam “retāk”. Tā kā UCT populācijā sastopami reti un ir maza populācijas zāļu drošuma datubāze (N=114), nav zināms nevēlamo blakusparādību biežums kategorijās “reti” un “ļoti reti”.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta vīrusu infekcijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Hipotireoze

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba, palielināta ēstgriba
	Retāk	Hipoalbuminēmija, hipokaliēmija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Nepatika pret pārtiku
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis, galvassāpes, trīce
	Retāk	Izmainīta garšas sajūta, letarģija, parestēzija, psihomotorā hiperaktivitāte, miegainība, runas traucējumi
	Retāk	Apjukums, nomākts garastāvoklis
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Kambaru aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Disfoniya, deguna asiņošana, aizlikts deguns, mutes dobuma un rīkles sāpes, rīkles kairinājums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Meteorisms, caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, dispepsija, vēdera uzpūšanās, aizcietējums, diskomforta sajūta mutē, rīstīšanās
	Retāk	Diskomforta sajūta vēderā, izmainītas fēces, sausa mute, atraugas, neatliekama defekācijas vajadzība, sāpes vēdera augšējā daļā un/vai apakšējā daļā, sāpīga defekācija, steatoreja, stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Žultspūšļa sāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izmainīta ādas smarža, pinnes
	Retāk	Alopēcija, hiperhidroze, niezoši izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muguras sāpes, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs, plantārais fascīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Urīnpūšļa sāpes
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Metrorāģija
	Retāk	Amenoreja, neregulāras menstruācijas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, perifēra tūska
	Retāk	Izsalkums, drudzis
Izmeklējumi	Bieži	Palielināts aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes līmenis, palielināta anjonu koncentrācija, samazināts limfocītu skaits, samazināts D vitamīna līmenis
	Retāk	Paaugstināta kālija koncentrācija asinīs, paaugstināta triglicerīdu koncentrācija asinīs, izmainīta elektrokardiogramma, paaugstināta zema blīvuma lipoproteīnu koncentrācija, palielināts protrombīna laiks, palielināts leikocītu skaits, palielināta ķermeņa masa, samazināta ķermeņa masa

Pediātriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ilgtermiņa ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu biežāk ziņoja pediātriskie pacienti, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija sāpes vēdera augšējā daļā (3 no 49 pediātrijas [6,1%] pret 1 no 51 pieaugušajiem [2,0%] un palielināta anjonu koncentrācija (2 no 49 pediātrijas [4,1%] pret 0 no 51 pieaugušajiem [0%]).

Papildu ilgtermiņa (24 mēnešu), nekontrolētā, atklātā klīniskajā pētījumā tika izvērtēts RAVICTI drošums ar 16 UCT pacientiem, kuru vecums bija mazāks par 2 mēnešiem, un ar 10 pediatriem pacientiem ar UCT vecumā no 2 mēnešiem līdz mazāk par 2 gadiem. Iedarbības laika mediāna bija 10 mēneši (diapazonā no 2 līdz 20 mēnešiem) un iedarbības mediāna pacientiem vecumā no 2 mēnešiem līdz mazāk par 2 gadiem bija 9 mēneši (diapazonā no 0,2 līdz 20,3 mēnešiem). Nevēlamās blakusparādības ir apkopotas tabulā zemāk.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību pacientiem, kuru vecums ir mazāks par 2 mēnešiem, saraksts

Orgānu sistēmas klase Ieteiktais termins	Kopā (N=16)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	2 (12,5%)
Anēmija	1 (6,3%)
Trombocitoze	1 (6,3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	1 (6,3%)
Hipofāģija	1 (6,3%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	3 (18,8%)
Caureja	2 (12,5%)
Aizcietējums	1 (6,3%)
Meteorisms	1 (6,3%)
Gastroezofageālā atvēršanas slimība	1 (6,3%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	3 (18,8%)
Izsitumi	3 (18,8%)
Izmeklējumi	4 (25%)
Aminoskābju līmeņa pazemināšanās	1 (6,3%)
Gamma glutamiltransferāzes līmeņa paaugstināšanās	1 (6,3%)
Aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās	1 (6,3%)
Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	1 (6,3%)

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību pacientiem vecumā no 2 mēnešiem līdz mazāk par 2 gadiem saraksts

Orgānu sistēmas klase Ieteiktais termins	Kopā (N=10)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	2 (20%)
Aizcietējums	1 (10%)
Caureja	1 (10%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	2 (20%)
Ekzēma	1 (10%)
Reljefi nagos	1 (10%)
Izsitumi	1 (10%)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

PAA, aktīvais glicerīna fenilbutirāta metabolīts, var izraisīt neirotoksicitātes simptomus un pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu) un pārdozējot var uzkrāties pacientu organismā. Pārdozēšanas gadījumā zāļu lietošana jāpārtrauc un jāuzrauga, vai pacientam nav nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX09

Darbības mehānisms

Glicerīna fenilbutirāts ir slāpekli saistošas zāles. Tās ir triglicerīdu saturošas 3 PBA molekulas, kas saistītas ar glicerīna struktūru.

UCT ir pārmantota to enzīmu vai transportieru nepietiekamība, kuri ir nepieciešami urīnvielas sintēzei no amonjaka (NH_3 , NH_4^+). Šo enzīmu vai transportieru trūkuma rezultātā skartajiem pacientiem asinīs un smadzenēs uzkrājas toksisks amonjaka līmenis. Glicerīna fenilbutirātu hidrolizē aizkuņģa dziedzera lipāzes uz PBA, kas bēta oksidācijas ceļā tiek pārveidots par PAA, glicerīna fenilbutirāta aktīvo daļu. PAA konjugējas ar glutamīnu (kas satur 2 slāpekļa molekulas) acetilēšanas ceļā aknās un nierēs, lai veidotu PAGN, kas tiek izvadīts caur nierēm. PAGN molaritāte ir līdzīga urīnvielai, tā satur 2 molus slāpekļa un nodrošina alternatīvu atlieku slāpekļa izdalīšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Farmakoloģiskā ietekme

Apkopotajā pētījumā analizē, kurā pacientiem nomainīja nātrija fenilbutirātu uz glicerīna fenilbutirāta lietošanu, amonjaka $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ bija 774,11 un 991,19 [(mikromoli/l)*stundā] attiecīgi ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu un nātrija fenilbutirātu ($n = 80$, vidējā ģeometriskā attiecība 0,84; 95% ticamības intervāls 0,740; 0,949).

Sirds elektrofizioloģija

Vairāku glicerīna fenilbutirāta 13,2 g/dienā un 19,8 g/dienā (aptuveni 69% un 104% no maksimālās ieteicamās dienas devas) devu ietekme uz QTc intervālu tika novērtēta randomizētā, ar placebo un aktīvi kontrolētā (400 mg moksifloksacīna), četru ārstēšanas grupu krusteniska dizaina pētījumā ar 57 veselīgiem indivīdiem. Vienpusēja 95% ticamības intervāla augšējās robežas rādītājs lielākajam ar placebo koriģētajam QTc, pamatojoties uz individuālu koriģēšanas metodi (QTcI) glicerīna fenilbutirātam, bija zem 10 ms, parādot, ka glicerīna fenilbutirātam nebija QT/QTc pagarināšanas ietekmes. Testa jutīgums tika apstiprināts ar būtisku QTc pagarinājumu ar pozitīvo kontroli, moksifloksacīnu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie pētījumi pieaugušiem pacientiem ar UCT

Aktīvi kontrolēts, 4 nedēļu, ne mazākas efektivitātes, maskēts krusteniska dizaina pētījums (1. pētījums)

Randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, krusteniska dizaina, ne mazākas efektivitātes pētījumā (1. pētījums) salīdzināja vienādas glicerīna fenilbutirāta un nātrija fenilbutirāta devas, novērtējot 24 stundu venozo amonjaka līmeni pacientiem ar UCT, kas pirms iesaistīšanās UCT kontrolē tika lietojuši nātrija fenilbutirātu. Pacienti bija jābūt ar UCT diagnozi, kas ietvēra KPS, OKT vai ASS nepietiekamību un kas tika apstiprināta ar enzīmu, bioķīmiskām vai ģenētiskām analizēm. Iesaistīšanās laikā pacientiem bija jābūt bez klīniskām hiperamonēmijas pazīmēm un viņiem nebija atļauts saņemt zāles, kuras palielina amonjaka līmeni (piemēram, valproāts), palielina olbaltumvielu katabolismu (piemēram, kortikosteroīdi) vai būtiski ietekmē nieru klīrensu (piemēram, probenecīds).

Glicerīna fenilbutirāts bija ne mazāk efektīvs kā nātrija fenilbutirāts atbilstoši amonjaka 24 stundu AUC. Šī analīze tika veikta četrdesmit četriem pacientiem. Vidējais venozā amonjaka 24 stundu AUC līdzsvara koncentrācijas devu saņemšanas laikā bija 866 mikromoli/l*stundā un 977 mikromoli/l*stundā attiecīgi ar glicerīna fenilbutirātu un nātrija fenilbutirātu ($n = 44$, vidējā ģeometriskā attiecība 0,91; 95% ticamības intervāls 0,799; 1,034).

Atbilstoši plazmas amonjakam glutamīna līmenis asinīs bija zemāks ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu, salīdzinot ar nātrija fenilbutirātu, katrā krusteniskā dizaina pētījuma grupā ($44,3 \pm 154,43$ mikromoli/l samazinājums pēc glicerīna fenilbutirāta, salīdzinot ar NaPBA; $p = 0,064$, pāru t -tests; $p = 0,048$, Vilksoksona saistīto pāru tests).

Atklāts nekontrolēts pētījuma pagarinājums pieaugušajiem

Tika veikts ilgtermiņa (12 mēnešu), nekontrolēts, atklāts pētījums (2. pētījums), lai novērtētu ikmēneša amonjaka kontroli un hiperamonēmijas krīzi 12 mēnešu periodā. Kopā pētījumā tika uzņemts 51 pieaudzis pacients ar KPS, OKT, ASS, ASL, ARG un HHH nepietiekamību, un visi (izņemot 6) pārgāja no nātrija fenilbutirāta uz līdzīgu glicerīna fenilbutirāta devu. Ik mēnesi tika analizēts venozais amonjaka līmenis. 2. pētījumā vidēja venozā amonjaka vērtība pieaugušajiem tukšā dūšā bija normas robežās ilgtermiņa ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu (diapazons: 6–30 mikromoli/l). No 51 pieaugušā pacienta, kas piedalījās 2. pētījumā, 7 pacienti (14%) ziņoja kopā par 10 hiperamonēmijas krīzēm ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu, salīdzinot ar 9 pacientiem (18%), kas tika ziņojuši par 15 krīzēm 12 mēnešos pirms pētījuma uzsākšanas, kad viņi tika ārstēti ar nātrija fenilbutirātu.

Pediātriskā populācija

Klīniskie pētījumi pediātriskiem pacientiem ar UCT

Glicerīna fenilbutirāta efektivitāte pediātriskiem pacientiem ar OKT, ASS, ASL un ARG nepietiekamību vecumā no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem tika izvērtēta 2 fiksētas secības, atklātos nātrija fenilbutirāta un glicerīna fenilbutirāta vienādu devu salīdzinājuma zāļu nomaiņas pētījumos (3. un 4. pētījums). 3. pētījums ilga 14 dienas, un 4. pētījums ilga 10 dienas.

Šajos abos pediātriskajos pētījumos tika konstatēts, ka glicerīna fenilbutirāts ir ne mazāk efektīvs kā nātrija fenilbutirāts amonjaka kontroles nodrošināšanai. Apkopotajā bērnu īstermiņa pētījumu analīzē (3. un 4. pētījums) amonjaka līmenis plazmā bija ievērojami zemāks pēc pāriešanas uz glicerīna fenilbutirāta lietošanu; amonjaka $AUC_{0-24\text{ h}}$ bija 626,79 un 871,72 [(mikromoli/l)*stunda] attiecīgi ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu un nātrija fenilbutirātu ($n = 26$, vidējā ģeometriskā attiecība 0,79; 95% ticamības intervāls 0,647; 0,955).

Arī vidējais glutamīna līmenis asinīs bija nenozīmīgi zemāks pēc ārstēšanas ar glicerīna fenilbutirātu, salīdzinot ar nātrija fenilbutirātu, par $-45,2 \pm 142,94$ mikromoliem/l ($p = 0,135$, pāru t -tests; $p = 0,114$, Vilksoksona saistīto pāru tests).

Atklāts, nekontrolēts pētījuma pagarinājums pediātriskiem pacientiem

Tika veikts ilgtermiņa (12 mēnešu), nekontrolēts, atklāts pētījums, lai trīs pētījumos novērtētu ikmēneša amonjaka kontroli un hiperamonēmijas krīzi 12 mēnešu periodā (2. pētījumā, kurā tika iesaistīti arī pieaugušie, un 3. un 4. pētījuma pagarinājumā). Kopā tika iesaistīti 49 bērni ar OKT, ASS, ASL un ARG nepietiekamību vecumā no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem, un viņi visi (izņemot 1) nomainīja nātrija fenilbutirāta lietošanu uz glicerīna fenilbutirātu. Vidēja venozā amonjaka vērtība tukšā dūšā bija normas robežās ilgtermiņa ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu (diapazons: 17–25 mikromoli/l). No 49 pediātriskajiem pacientiem, kas piedalījās šajos pētījuma pagarinājumos, 12 pacienti (25%) ziņoja kopā par 17 hiperamonēmijas krīzēm ārstēšanas laikā ar glicerīna fenilbutirātu, salīdzinot ar 38 krīzēm 21 pacientam (43%) iepriekšējos 12 mēnešos pirms pētījuma uzsākšanas, kad viņi tika ārstēti ar nātrija fenilbutirātu.

Tika veikts atklāts, ilgtermiņa pētījums (5. pētījums), lai novērtētu amonjaka kontroli pediātrijas pacientiem ar UCT. Kopā pētījumā tika iesaistīti 45 pediātrijas pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem, kuriem bija UCT un kuri bija pabeiguši 2. pētījumu, kā arī 3. un 4. drošuma pētījuma pagarinājumu. Dalības ilgums pētījumā bija no 0,2 līdz 5,9 gadiem. Venozā amonjaka līmenis tika kontrolēts vismaz reizi 6 mēnešos. 5. pētījumā ilgtermiņa ārstēšanas laikā (24 mēnešus) ar glicerīna fenilbutirātu (diapazons: 15–25 mikromoli/l) vidējā venozā amonjaka vērtība pediātrijas pacientiem bija normas robežās. No 45 pediātrijas pacientiem, kas piedalījās atklātā pētījumā ar glicerīna fenilbutirātu, 11 pacientiem (24%) reģistrētas 22 hiperamonēmijas krīzes.

Papildu ilgtermiņa (24 mēnešu), nekontrolētā, atklātā klīniskajā pētījumā tika izvērtēts RAVICTI drošums ar 16 UCT pacientiem, kuru vecums bija mazāks par 2 mēnešiem, un ar 10 pediatrikiem pacientiem ar UCT vecumā no 2 mēnešiem līdz mazāk par 2 gadiem.

Pētījums ar bērniem, kuru vecums bija mazāks par 2 mēnešiem

Ilgtermiņa (24 mēnešu), nekontrolētā, atklātā pētījumā piedalījās pavisam 16 pediatrikie pacienti ar UCT, kuru vecums bija mazāks par 2 mēnešiem, un no tiem 10 pacienti pārgāja no nātrija fenilbutirāta uz RAVICTI. Trīs pacienti nebija iepriekš ārstēti un trīs papildu pacientiem pamazām tika pārtraukts intravenozi ievadīts nātrija benzoāts un nātrija fenilacetāts un vienlaicīgi uzsākts RAVICTI. Visi pacienti veiksmīgi pārgāja uz RAVICTI 3 dienu laikā, veiksmīgu pāriešanu definējot kā hiperamonēmijas pazīmju un simptomu neesamību un venozā amonjaka līmeni mazāku par 100 mikromoliem/l. Vidējās normalizētās venozā amonjaka vērtības pediatrikiem pacientiem, kuru vecums bija mazāks par 2 mēnešiem, bija normas robežās ilgtermiņa glicerīna fenilbutirāta terapijas laikā (diapazons: 35–94 mikromoli/l).

Hiperamonēmija tika ziņota 5 (50%) pacientu, kuru vecums bija mazāks par 1 mēnesi (visi smagi, bet ne letāli gadījumi) un 1 pacientam (16,7%) vecumā no 1 līdz 2 mēnešiem (nebija smagi), kas ir atbilstoši smagākiem slimības tipiem, kas tiek diagnosticēti jaundzimušo periodā. Četriem no pieciem pacientiem vecumā līdz 1 mēnesim iespējamie riska faktori iekļāva infekciozu hiperamonēmijas veicinātāju, hiperamonēmijas krīzi sākumstāvoklī un izlaistu devu. Hiperamonēmijas veicinātāji un izlaista deva netika ziņota pārējiem 2 pacientiem (vienam vecumā līdz 1 mēnesim, vienam vecumā 1-2 mēneši). Devas pielāgošana tika veikta 3 pacientiem, kuru vecums bija mazāks par 1 mēnesi.

Pētījums bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz mazāk par 2 gadiem

Ilgtermiņa (24 mēnešu) nekontrolētā, atklātā pētījumā pavisam piedalījās 10 pediatriki pacienti ar UCT vecumā no 2 mēnešiem līdz mazāk nekā 2 gadiem, un no tiem 6 pacienti pārgāja no nātrija fenilbutirāta uz RAVICTI un 1 pacients pārgāja no nātrija fenilbutirāta un nātrija benzoāta. Divi pacienti iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu un viens papildu pacients pamazām pārtrauca intravenozi ievadītu nātrija benzoātu un nātrija fenilacetātu, vienlaikus uzsākot RAVICTI.

Deviņi pacienti veiksmīgi pārgāja uz RAVICTI 4 dienu laikā, un pēc sekojošās 3 dienu novērošanas, kopā pavisam 7 dienas, veiksmīgu pāriešanu definējot kā hiperamonēmijas pazīmju un simptomu neesamību un venozā amonjaka vērtības, kas mazākas par 100 mikromoliem/l. Vienam papildu pacientam radās hiperamonēmija devas saņemšanas 3. dienā un pieredzēja ķirurģiskas komplikācijas (zarnu perforāciju un peritonītu), pēc kurām 4. dienā tikai ievietota caurulīte tukšajā zarnā. Šim pacientam 6. dienā radās hiperamonēmijas krīze un sekojoši nomira no peritonīta izraisītas sepses, kas nebija saistīta ar zālēm. Lai gan diviem pacientiem 7. dienā amonija vērtības bija attiecīgi 150 mikromoli/l un 111 mikromoli/l, nevienam nebija ar hiperamonēmiju saistīto pazīmju un simptomu.

Trīs pacientiem tika ziņots kopā par 7 hiperamonēmijas krīzēm, kas definētas kā hiperamonēmijai raksturīgās pazīmes un simptomi (piemēram, bieža vemšana, slikta dūša, galvassāpes, letargija, aizkaitinātība, kaujinieciskums un/vai miegainība), kas saistīts ar augstu venozo amonjaka līmeni un kurai nepieciešama medicīniska iejaukšanās. Hiperamonēmijas krīzes veicināja vemšana, augšējo elpceļu infekcija, gastroenterīts, samazināta kaloriju uzņemšana vai arī netika noteikti traucējumu veicinoši faktori (3 notikumi). Vienam papildu pacientam vienā gadījumā venozā amonjaka līmenis pārsniedza 100 mikrogramus/l, kas nebija saistīts ar hiperamonēmijas krīzi.

Nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 4.8. apakšpunktā.

Maz ticama ir iepriekšējo neiroloģisko traucējumu izžušana pēc ārstēšanas. Dažiem pacientiem var turpināties neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

RAVICTI metabolizējas par aktīvo savienojumu PBA. Pēc iekšķīgas lietošanas aizkuņģa dziedzerā lipāzes kuņģa-zarnu traktā no glicerīna struktūras atbrīvo PBA. Pēc tam no glicerīna fenilbutirāta atvasinātais PBA β oksidācijas ceļā tiek pārveidots par PAA.

Veseliem pieaugušiem indivīdiem, kas tukšā dūšā saņēma vienu iekšķīgu 2,9 ml/m² glicerīna fenilbutirāta devu, PBA, PAA un PAGN maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta attiecīgi pēc 2 h, 4 h un 4 h. Pēc vienas glicerīna fenilbutirāta devas lietošanas PBA koncentrāciju plazmā varēja noteikt 15 no 22 dalībniekiem pirmā parauga ņemšanas reizē pēc devas lietošanas (0,25 h). Vidējā maksimālā PBA, PAA un PAGN koncentrācija (C_{max}) attiecīgi bija 37,0 mikrogrami/ml, 14,9 mikrogrami/ml un 30,2 mikrogrami/ml. Veseliem indivīdiem plazmā netika noteikts neizmainīts glicerīna fenilbutirāts.

Veseliem indivīdiem PAA, PBA un PAGN sistēmiskā iedarbība palielinājās atkarībā no devas. Pēc 4 ml glicerīna fenilbutirāta lietošanas 3 dienas (3 reizes dienā [TID]) vidējais C_{max} un AUC attiecīgi bija 66 mkg/ml un 930 mkg•h/ml 4-fenilsviestskābei (PBA) un 28 mikrogrami/ml un 942 mkg•h/ml feniletiķskābei (PAA). Tajā pašā pētījumā pēc 6 ml glicerīna fenilbutirāta devas 3 dienas (TID) vidējais C_{max} un AUC attiecīgi bija 100 mkg/ml un 1400 mkg•h/ml 4-fenilsviestskābei (PBA) un 65 mkg/ml un 2064 mkg•h/ml feniletiķskābei (PAA).

Pieaugušiem UCT pacientiem, kas saņem vairākas glicerīna fenilbutirāta devas, vienmērīgas koncentrācijas apstākļos PBA, PAA un PAGN maksimālā līdzsvara koncentrācija plazmā ($C_{max, ss}$) tika konstatēta attiecīgi 8 h, 12 h un 10 h pēc pirmās dienas devas. UCT pacientiem plazmā netika noteikts neizmainīts glicerīna fenilbutirāts.

Farmakokinētiskā modelēšana un devu simulēšana populācijā liecina, ka PBA iekļūst asinsritē aptuveni par 70–75% lēnāk, lietojot iekšķīgi kā glicerīna fenilbutirātu, salīdzinot ar nātrija fenilbutirātu, un liecina, ka ķermeņa virsmas laukums ir visnozīmīgākais faktors, kas izskaidro PAA klīrensa atšķirības.

Izkliede

In vitro cilvēka plazmas olbaltumvielu saistīšanās 14C iezīmētiem metabolītiem PBA bija no 80,6% līdz 98,0% (1–250 mikrogramu/ml diapazonā) un PAA bija no 37,1% līdz 65,6% (5–500 mikrogramu/ml diapazonā). PAGN olbaltumvielu saistīšanās bija no 7% līdz 12%, un koncentrācijas ietekme netika novērota.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas aizkuņģa dziedzerā lipāzes hidrolizē glicerīna fenilbutirātu un atbrīvo PBA. Notiek PBA β oksidācija, veidojot PAA, kas aknās un nierēs tiek konjugēts ar glutamīnu ar enzīmu fenilacetil-CoA: Lglutamīna-N-acetiltransferāzi, izveidojot PAGN. Pēc tam PAGN tiek eliminēts ar urīnu.

Par PAA un glutamīna konjugēšanas piesātinājumu, veidojot PAGN, liecina PAA un PAGN attiecības pieaugums plazmā, palielinot devu un palielinoties aknu darbības traucējumu smaguma pakāpei.

Veseliem indivīdiem pēc 4 ml, 6 ml un 9 ml devas lietošanas 3 reizes dienā 3 dienas, vidējā PAA AUC_{0-23 h} attiecība pret PAGN bija attiecīgi 1, 1,25 un 1,6. Atsevišķā pētījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B un C*) PAA un PAGN vidējo vērtību attiecība visiem pacientiem, kuri saņēma 6 ml un 9 ml devas divas reizes dienā, bija no 0,96 līdz 1,28, bet pacientiem, kuri saņēma 9 ml devu divas reizes dienā, bija no 1,18 līdz 3,19.

In vitro pētījumos glicerīna fenilbutirāta lipāžu specifiskā darbība tika novērota šādā darbības samazināšanās secībā: aizkuņģa dziedzerā triglicerīdu lipāze, karboksila esteru lipāze un ar aizkuņģa dziedzerā lipāzi saistītā 2. olbaltumviela. Turklāt glicerīna fenilbutirātu *in vitro* cilvēka plazmā hidrolizēja esterāzes. Šajos *in vitro* pētījumos pilnīga glicerīna fenilbutirāta izzušana neveidoja molāri

līdzvērtīgu PBA, norādot uz mono-estera vai bis-estera metabolītu veidošanos. Tomēr cilvēkiem nav pētīta mono-estera vai bis-estera veidošanās.

Eliminācija

Līdzsvara koncentrācijas apstākļos lietotā PBA vidējais (SD) procentuālais daudzums, kas tika eliminēts kā PAGN, bija aptuveni 68,9% (17,2) pieaugušiem un 66,4% (23,9) pediatriem UCT pacientiem. PAA un PBA veidoja nelielu daudzumu metabolītu urīnā, katrs no tiem < 1% no lietotās PBA devas.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā pacientiem, kam bija klīniski dekompensēta ciroze un aknu encefalopātija, (*Child-Pugh B un C*) PAA vidējais C_{max} bija 144 mkg/ml (diapazons: 14–358 mkg/ml) pēc 6 ml glicerīna fenilbutirāta dienas devas (divas reizes dienā), bet PAA vidējais C_{max} bija 292 mkg/ml (diapazons: 57–655 mkg/ml) pēc 9 ml glicerīna fenilbutirāta dienas devas (divas reizes dienā). PAA un PAGN vidējo vērtību attiecība visiem pacientiem, kas saņēma 6 ml divreiz dienā, bija diapazonā no 0,96 līdz 1,28, bet pacientiem, kas saņēma 9 ml (divas reizes dienā), bija diapazonā no 1,18 līdz 3,19. Pēc vairākām devām PAA koncentrācija > 200 mkg/l tika saistīta ar PAA un PAGN koncentrācijas plazmā attiecību, kas lielāka par 2,5.

Kopā šie rezultāti norāda, ka PAA pārveidošanās par PAGN var būt pasliktināta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ka PAA un PAGN attiecība plazmā > 2,5 identificē pacientus, kam ir paaugstināta PAA līmeņa risks.

Nieru darbības traucējumi

Glicerīna fenilbutirāta farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kam ir nieru darbības traucējumi, tostarp pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā (*end-stage renal disease, ESRD*) vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze.

Dzimums

Veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem dzimums ietekmēja visus metabolītus - kopumā pie noteikta devas līmeņa sievietēm bija augstāka visu metabolītu koncentrācija plazmā nekā vīriešiem. Veselām sievietēm dzimuma brīvprātīgajām vidējais PAA C_{max} bija par 51% un 120% augstāks nekā vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem pēc attiecīgi 4 ml un 6 ml devas lietošanas 3 reizes dienā 3 dienas. Ar devu normalizētais PAA vidējais AUC_{0-23h} sievietēm bija par 108% augstāks nekā vīriešiem. Tomēr UCT pacientiem devu pielāgošana jāveic individuāli, ņemot vērā pacienta specifiskās metabolītu vajadzības un atlikušo enzīmu darbības apjomu neatkarīgi no dzimuma.

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskā modelēšana un devu simulēšana populācijā liecina, ka ķermeņa virsmas laukums ir nozīmīgākais faktors, kas izskaidro PAA klīrensa atšķirības. PAA klīrenss bija attiecīgi 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h un 24,4 l/h UCT pacientiem šādās vecuma grupās: ≤ 2, no 3 līdz 5 gadiem, no 6 līdz 11 gadiem un no 12 līdz 17 gadiem. 16 pediatriem pacientiem ar UCT, kuru vecums bija mazāks par 2 mēnešiem, PAA klīrenss bija 3,8 l/h. 7 pediatriem pacientiem, kuru vecums bija no 2 mēnešiem līdz mazāk par 2 gadiem un kuri saņēma RAVICTI līdz pat 12 mēnešu periodā, PAA, PBA un PAGN koncentrācija nepalielinājās ārstēšanas perioda laikā, un kopējā vidējā PAA, PBA un PAGN koncentrācija šiem pacientiem bija līdzīga tām koncentrācijām, kas novērotas vecākiem pediatriko vecuma grupu pacientiem.

Vidējā maksimālā PAA un PAGN attiecība UCT pacientiem no dzimšanas līdz mazāk par 2 mēnešu vecumam bija augstāka (vidēji 1,65; diapazonā no 0,14 līdz 7,07) nekā UCT pacientiem, kuru vecums bija no 2 mēnešiem līdz mazāk par 2 gadiem (vidēji 0,59; diapazonā no 0,17 līdz 1,21). Pacientiem, kas bija jaunāki par 2 mēnešiem, netika novērota PAA toksicitāte.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitāte

Pētījumos ar žurkām glicerīna fenilbutirāts izraisīja statistiski nozīmīgu aizkuņģa dziedzera acināro šūnu adenomas, karcinomas un kombinētas adenomas un karcinomas gadījumu pieaugumu tēviņiem un mātītēm ar devām, kas 4,7 un 8,4 reizes pārsniedza pieaugušu pacientu devas (6,87 ml/m²/dienā, pamatojoties uz apvienotu PBA un PAA AUC). Žurku mātītēm arī palielinājās šādu audzēju sastopamība: vairogdziedzera folikulāro šūnu adenoma, karcinoma un kombinēta adenoma vai karcinoma, adrenokortikāla kombinēta adenoma vai karcinoma, kakla švannoma, dzemdes endometrija stromas polipi un kombinēti polipi vai sarkoma.

Glicerīna fenilbutirāts nebija tumorogēns 26 nedēļu pētījumā ar pelēm ar devām, kas nepārsniedza 1000 mg/kg/dienā.

Glicerīna fenilbutirāts ir pārbaudīts daudzos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos, un ir konstatēts, ka tam nav genotoksiskas iedarbības.

Negatīva ietekme uz fertilitāti

Glicerīna fenilbutirāts neietekmēja fertilitāti un reproduktīvo funkciju žurku tēviņiem un mātītēm pie klīniskas iedarbības līmeņa, tomēr tēviņiem un mātītēm tika novērota toksicitāte un palielināts dzīvotnespējīgu embriju skaits pie iekšķīgas devas, kas līdz aptuveni 7 reizēm pārsniedza devu pieaugušiem pacientiem.

Attīstības pētījumi

Iekšķīga glicerīna fenilbutirāta lietošana organoģenēzes laikā žurkām un trušiem neietekmēja embrija-augļa attīstību, attiecīgi lietojot devu, kas 2,7 un 1,9 reizes pārsniedza pieaugušu pacientu devu. Tomēr pētījumā ar žurkām, lietojot devu, kas aptuveni 6 reizes pārsniedza pieaugušu pacientu devu, pamatojoties uz PBA un PAA AUC, tika novērota toksicitāte mātītēm un nevēlamas blakusparādības, kas ietekmēja embrija-augļa attīstību, tostarp samazināts augļa svars un cervikālas ribas. Žurkām netika novēroti attīstības traucējumi 92 dienu laikā pēc piedzimšanas pēc iekšķīgas zāļu lietošanas grūsnām mātītēm, organoģenēzes un laktācijas laikā.

Juvenilu dzīvnieku pētījumi

Juvenilu žurku pētījumā, kurā iekšķīgas zāles tika ievadītas, sākot no 2. pēcdzemdību dienas, visā pieaugšanas un grūtniecības laikā pēc pieaugšanas, ķermeņa beigu svars atkarībā no devas tēviņiem un mātītēm samazinājās attiecīgi par līdz pat 16% un 12%. Fertilitāte (grūсну žurku skaits) samazinājās par līdz pat 25% pie devas, kas 2,6 reizes pārsniedza pieaugušu pacientu devu. Tika novērota arī embriju toksicitāte (palielināta resorbcija) un skaitliski mazāki metieni.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 14 dienu laikā un pēc tam pudele un tās saturs jāizmet, pat ja tā nav tukša.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga III klases stikla pudele ar augsta blīvuma polietilēna (ABPE) bērniem neatveramu aizdari ar integrētu šļirces ieliktni.

Katrā pudelē ir 25 ml šķidruma.

Iepakojuma lielums: 1 pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Balstoties uz nozīmēto devas tilpumu, pacientiem jāsniedz norādījumi par perorālo šļirci ar CE marķējumu, kas ir devai piemērotā izmērā un saderīgas ar šļirces ieliktni pudelē, iegādi aptiekā.

Katru dienu jāizmanto viena šļirce perorālai ievadīšanai. Perorālo šļirci nedrīkst skalot starp dienas devu lietošanas reizēm, jo, ievadot ūdeni, glicerīna fenilbutirāts noārdās. Pēc pēdējās katras dienas devas lietošanas perorālā šļirce jāizmet.

Ir pierādīta glicerīna fenilbutirāta ķīmiskā saderība ar medicīniskajām silikona nazogastrālajām zondēm, gastrostomas zondi un nazojejūnālām zondēm. *In vitro* pētījumos, kuros novērtēja kopējo ievadīto zāļu daudzumu ar nazogastrālām zondēm vai gastrostomas zondēm, tika konstatēts, ka ievadītais devas daudzums bija > 99% devām, kuras > 1 ml, un aptuveni 70% no 0,5 ml devas. Tāpēc nazogastrālas, nazojejūnālas vai gastrostomas zondes ieteicams izmantot tikai, lai ievadītu devas ≥ 1 ml. Ja jālieto 0,5 ml vai mazāka deva ar šādu nazogastrālu, nazojejūnālu vai gastrostomas zondi, jāņem vērā, ka tiks ievadīts mazs devas daudzums.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokholma
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1062/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. 27. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 25/08/2020

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Zviedrija

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RAVICTI 1,1 g/ml šķidrums iekšķīgai lietošanai
glycerol phenylbutyrate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā mililitrā ir 1,1 g glicerīna fenilbutirāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķidrums iekšķīgai lietošanai.

1 x 25 ml pudele

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai vai gastroenterālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Izlietot 14 dienu laikā pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1062/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RAVICTI

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RAVICTI 1,1 g/ml šķidrums iekšķīgai lietošanai
glycerol phenylbutyrate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā mililitrā ir 1,1 g glicerīna fenilbutirāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķidrums iekšķīgai lietošanai.
25 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai vai gastroenterālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Izlietot 14 dienu laikā pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/15/1062/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

RAVICTI 1,1 g/ml šķidrums iekšķīgai lietošanai glycerol phenylbutyrate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir RAVICTI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms RAVICTI lietošanas
3. Kā lietot RAVICTI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt RAVICTI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir RAVICTI un kādam nolūkam tās lieto

RAVICTI satur aktīvo vielu glicerīna fenilbutirātu, kas tiek lietots, lai ārstētu sešus zināmos urīnvielas cikla traucējumus (UCT) pieaugušajiem un bērniem. Urīnvielas cikla traucējumi (UCT) ietver noteiktu aknu enzīmu, piemēram, karbamoilfosfāta sintēzes I (KPS), ornitīna karbamoiltransferāzes (OKT), arginīna sukcināta sintēzes (ASS), argininosukcināta liāzes (ASL), argināzes I (ARG), nepietiekamību un ornitīna translokāzes nepietiekamības hiperornitinēmijas-hiperamoniēmijas homocitrulīnēmijas sindromu (HHH).

RAVICTI jākombinē ar uzturu, kurā ir samazināts olbaltumvielu daudzums, un dažkārt ar uztura bagātinātājiem, piemēram, neaizvietojamām aminoskābēm (arginīnu, citrulīnu, uztura kalorāžas bagātinātājiem bez olbaltumvielām).

Par urīnvielas cikla traucējumiem

- Urīnvielas cikla traucējumu gadījumā organisms nevar izvadīt slāpekli no uztura olbaltumvielām.
- Parasti organisms pārveido lieko slāpekli, kas ir uzturā uzņemtajās olbaltumvielās tādā atlieku savienojumā, ko dēvē par amonjaku. Pēc tam aknas, izmantojot urīnvielas ciklu, izvada amonjaku no organisma.
- Urīnvielas cikla traucējumu gadījumā organisms nevar saražot pietiekami daudz aknu enzīmu, lai izvadītu lieko slāpekli.
- Tas nozīmē, ka organismā uzkrājas amonjaks. Ja amonjaks no organisma netiek izvadīts, tas var kaitēt smadzenēm un izraisīt apziņas traucējumus un komu.
- Urīnvielas cikla traucējumi ir sastopami reti.

Kā RAVICTI darbojas

RAVICTI palīdz organismam izvadīt lieko slāpekli. Tas samazina amonjaka daudzumu organismā.

2. Kas Jums jāzina pirms RAVICTI lietošanas

Nelietojiet RAVICTI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret glicerīna fenilbutirātu
- ja Jums ir akūta hiperamonēmija (augsts amonjaka līmenis asinīs), kuras ārstēšanai nepieciešama steidzama medicīniska iejaukšanās (skatīt sadaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja neesat pārliecināts, vai iepriekš minētā informācija uz Jums attiecas, pirms RAVICTI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms RAVICTI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi - jo RAVICTI tiek izvadīts no organisma caur nierēm un aknām
- ja Jums ir aizkuņģa dziedzera, kuņģa vai zarnu darbības traucējumi - šie orgāni ir atbildīgi par RAVICTI uzsūkšanos organismā.

Ja iepriekš minētā informācija uz Jums attiecas (vai neesat pārliecināts), pirms RAVICTI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažkārt, piemēram, infekcijas vai pēcoperācijas laikā, amonjaka līmenis var paaugstināties, neraugoties uz ārstēšanu ar šīm zālēm, un tas var izraisīt smadzeņu bojājumus (hiperamonēmiskā encefalopātija).

Dažkārt amonjaka līmenis asinīs strauji paaugstinās. Šādā gadījumā RAVICTI neapturēs amonjaka līmeņa paaugstināšanos asinīs, līdz tas kļūst bīstami augsts.

Augsts amonjaka līmenis izraisa sliktu dūšu (nelabumu), vemšanu vai apjukuma sajūtu.

Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

Jūsu ārstam būs nepieciešami laboratorijas analīžu rezultāti, lai Jums varētu noteikt un uzturēt pareizu devu.

Citas zāles un RAVICTI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Sevišķi svarīgi pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat tālāk norādītās zāles, kas var būt mazāk efektīvas, lietojot kopā ar RAVICTI. Ja lietojat šīs zāles, Jums var būt regulāri jāveic asins analīzes:

- midazolams un barbiturāti - lieto nomierināšanas nolūkā, miega traucējumu vai epilepsijas gadījumos
- kontracepcijas līdzekļi

Pastāstiet ārstam, ja lietojat arī tālāk norādītās zāles, jo tās var palielināt amonjaka līmeni organismā vai izmainīt RAVICTI darbību:

- kortikosteroīdi - lieto iekaisušu ķermeņa daļu ārstēšanai
- valproāts - zāles epilepsijai
- haloperidols - lieto dažu psihiskās veselības problēmu ārstēšanai
- probenecīds - ārstē augstu urīnskābes līmeni organismā, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmiju)
- lipāzes inhibitori (piemēram, orlistats) - lieto aptaukošanās ārstēšanai
- lipāzes aizkuņģa dziedzera enzīmu aizvietošanas terapijā

Ja iepriekš minētā informācija uz Jums attiecas (vai neesat pārliecināts), pirms RAVICTI lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, pirms RAVICTI lietošanas pastāstiet to ārstam. Ja grūtniecība iestājas RAVICTI lietošanas laikā, konsultējieties ar ārstu. RAVICTI nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nav iespējams izslēgt risku vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja Jūs esat reproduktīva vecuma sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, kamēr ārstējaties ar RAVICTI. Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.
- Jums jākonsultējas ar ārstu, pirms plānojat barot bērnu ar krūti RAVICTI lietošanas laikā. Lēmums par barošanu ar krūti vai RAVICTI lietošanas pārtraukšanu jāpieņem, ņemot vērā ārstēšanas sniegto ieguvumu vai Jūsu mazuļa barošanas ar krūti sniegto ieguvumu. Tas ir tāpēc, ka RAVICTI var iekļūt mātes pienā un nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

RAVICTI būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot RAVICTI, var būt reibonis vai galvassāpes. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, kamēr Jums ir blakusparādības.

3. Kā lietot RAVICTI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

RAVICTI lietošanas laikā Jums jāievēro īpaša diēta, kurā ir mazs olbaltumvielu daudzums.

- Šo diētu Jums izstrādās ārsts un dietologs.
- Šī diēta ir stingri jāievēro.
- Jums var būt nepieciešams lietot papildu aminoskābju preparātus.
- Ārstēšana un diētas ievērošana var būt nepieciešama visa mūža garumā, ja vien netiek veikta veiksmīga aknu transplantācija.

Cik daudz zāļu lietot

Ārsts izstāstīs, cik daudz RAVICTI jālieto katru dienu.

- Dienas deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa lieluma un svara, no olbaltumvielu daudzuma Jūsu diētā un no vispārējās urīnvielas cikla traucējumu pakāpes.
- Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, ārsts var parakstīt mazāku devu.
- Jums būs regulāri jānodod asins analīzes, lai ārsts varētu noteikt Jums pareizo devu.
- Ārsts var Jums noteikt, ka RAVICTI jālieto vairāk nekā 3 reizes katru dienu. Maziem bērniem tas var būt no 4 līdz 6 reizēm dienā. Starp devām jābūt vismaz 3 stundu intervālam.

Zāļu lietošana

Ārsts izstāstīs, kā lietot RAVICTI šķidrumu iekšķīgai lietošanai. To var lietot šādos veidos:

- ievadīt mutē
- ievadīt caur caurulīti, kas caur vēderu ievietota kuņģī - to dēvē par gastrostomas zondi
- ievadīt caur caurulīti, kas caur degunu ievietota kuņģī - to dēvē par nazogastrālo zondi

Ievadiet RAVICTI mutē, ja vien ārsts nav sniedzis citādus norādījumus.

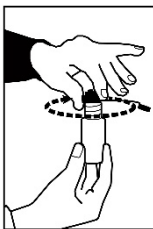
RAVICTI un maltītes

Lietojiet RAVICTI maltītes laikā vai uzreiz pēc tās. Maziem bērniem zāles jādod ēdināšanas laikā vai tūlīt pēc tās.

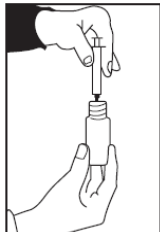
Devas nomērīšana

- Izmantojiet šļirci perorālai ievadīšanai, lai nomērītu devu.
- Lai ievadītu pareizu RAVICTI daudzumu, Jums nepieciešamas RAVICTI pudele un šļirce perorālai ievadīšanai.

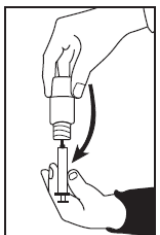
1. Atveriet RAVICTI pudeli, piespiežot vāciņu un pagriežot pa kreisi.



2. Ievietojiet perorālās šļirces uzgali integrētā šļirces ieliktnī pudelē.

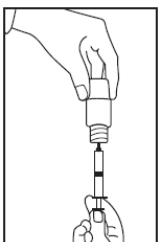


3. Apgriežiet pudeli otrādi ar ievietotu šļirci perorālai ievadīšanai.

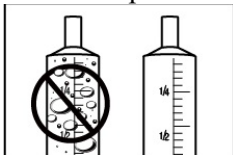


4. Piepildiet šļirci perorālai ievadīšanai, pavelkot atpakaļ virzuli, līdz perorālā šļirce piepildīta ar atbilstošo RAVICTI šķidruma daudzumu, kādu ārsts Jums norādījis lietot.

- Piezīme: ja iespējams, izmantojiet tādu šļirci perorālai ievadīšanai, kuras lielums mililitros ir vistuvākais (bet ne mazāks par to) ieteicamai devai (piemēram, ja deva ir 0,8 ml, lietojiet 1 ml šļirci perorālai ievadīšanai).



5. Viegli piesitiet pie šļirces perorālai ievadīšanai, lai izvadītu gaisa burbuļus, un pārļiecinieties, vai tā ir uzpildīta ar pareizu šķidruma daudzumu.

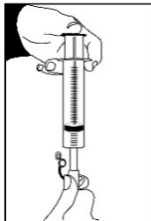


6. Norijiet perorālās šļirces šķidrumu vai pievienojiet perorālo šļirci gastrostomas vai nazogastrālai zondei.

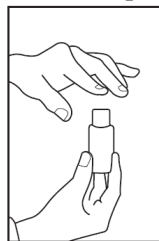


7. **Svarīga piezīme:** nepievienojiet un neiemaisiet RAVICTI lielākā šķidruma tilpumā, piemēram, ūdenī vai sulā, jo RAVICTI ir smagāks nekā vairums šķidrumu. Sajaucot RAVICTI ar lielu daudzumu šķidruma, Jūs varat nesaņemt visu devu.
8. RAVICTI var pievienot nelielam daudzumam mīksts pārtikas, piemēram, kečupam, medicīniskiem preparātiem, ābolu biezenim vai ķirbju biezenim.

9. Ja šļirces perorālai ievadīšanai tilpums ir mazāks par parakstīto devu, Jums būs jāatkārto šīs darbības, lai saņemtu visu devu. Lietojiet vienu šļirci perorālai ievadīšanai visām vienā dienā lietotajām devām.
10. Kad esat iedzēris visu devu, uzdzeriet ūdeni, lai nodrošinātu, ka zāles nav palikušas mutē, vai izskalojiet gastrostomas zondi vai nazogastrālo zondi ar 10 ml ūdens, izmantojot jaunu šļirci perorālai ievadīšanai. Lai nepieļautu zāļu saskari ar ūdeni, šļirci, kas izmantota gastrostomas zondes vai nazogastrālās zondes skalošanai, nedrīkst lietot RAVICTI devas nomērīšanai.



11. Aizveriet pudeli, uzskrūvējot vāciņu.



12. **Svarīga piezīme:** neskalojiet atkārtoti šļirci perorālai ievadīšanai starp dienas devu lietošanas reizēm, jo ūdens klātbūtnē RAVICTI noārdās. Ja RAVICTI nonāk saskarē ar ūdeni, šķidrums kļūs duļķains. Starp devām uzglabājiet pudeli un šļirci perorālai ievadīšanai tīrā, sausā vietā.
13. Izmetiet perorālo šļirci pēc pēdējās dienas devas lietošanas. Nelietojiet šļirci perorālai ievadīšanai RAVICTI devas nomērīšanai nākamajā dienā.
14. Atlikušās neizlietotās šļirces var saglabāt lietošanai ar citu pudeli. Katra pudele jāizmet pēc 14 dienām.

Ja esat lietojis RAVICTI vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk zāles, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu.

Ja novērojat kādu no tālāk norādītajām pazīmēm, konsultējieties ar ārstu vai uzreiz dodieties uz slimnīcu, jo tās var būt pārdozēšanas vai augsta amonjaka līmeņa pazīmes:

- miegainība, nogurums, reibonis vai dažkārt apjukums
- galvassāpes
- garšas izmaiņas
- dzirdes traucējumi
- dezorientācijas sajūta
- pasliktināta atcerēšanās spēja
- jau esošo neiroloģisko stāvokļu pasliktināšanās

Ja esat aizmirsis lietot RAVICTI

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties. Tomēr, pieaugušajiem, ja nākamā deva jālieto mazāk nekā pēc 2 stundām, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo kā parasti. Bērniem: ja nākamā deva jālieto mazāk nekā pēc 30 minūtēm, izlaidiet aizmirsto devu un iedodiet nākamo kā parasti.

- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot RAVICTI

Jums visu mūžu būs jālieto šīs zāles un jāievēro īpaša diēta, kurā ir mazs olbaltumvielu daudzums. Nepārtrauciet lietot RAVICTI, ja neesat konsultējies ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja ievērojat jebkādas blakusparādības. Lietojot šīs zāles, var rasties tālāk norādītās blakusparādības.

Bieži: var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- vēdera uzpūšanās vai sāpes, aizcietējums, caureja, grēmas, gāzes, vemšana, slikta pašsajūta (slikta dūša), sāpes mutē, rīstīšanās
- roku vai kāju pietūkums, nogurums
- reiboņa sajūta, galvassāpes vai trīce
- samazināta vai palielināta ēstgriba
- nevēlēšanās ēst atsevišķus ēdienus
- asiņošana starp mēnešreizēm
- pinnes, neparasta ādas smarža
- analīzēs ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, sāļu līdzsvara traucējumi asinīs, zems balto asinsķermenīšu (limfocītu) skaits vai zems D vitamīna līmenis

Retāk: var izpausties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- sausa mute, atraugas, sāpes vai diskomforta sajūta vēderā, vēdera izejas izmaiņas (piemēram, taukainas feces), steidzama defekācijas nepieciešamība, sāpīga vēdera izeja, mutes un lūpu iekaisums
- izsalkuma sajūta, paaugstināta temperatūra
- karstuma viļņi
- žultspūšļa sāpes
- urīnpūšļa sāpes
- muguras sāpes, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, plauktu un pēdu sāpes, papēžu pieši
- vēdera vīrusu infekcija
- tirpuma sajūta, nemiera sajūta, miegainība, apgrūtināta pamošanās, miegainība, runas traucējumi, apjukums, nomākta sajūta, garšas izmaiņas
- mēnešreizu izbeigšanās vai neregulāras mēnešreizes
- balss traucējumi, deguna asiņošana, aizlikts deguns, iekaisis vai sāpīgs kakls
- matu izkrišana, svīšana vairāk nekā parasti, niezoši izsitumi
- nevienmērīga sirdsdarbība
- samazināta vairogdziedzera funkcija
- svara zudums vai svara pieaugums
- asins analīzēs ir paaugstināts vai pazemināts kālija līmenis
- asins analīzēs ir paaugstināts triglicerīdu, zema blīvuma lipoproteīnu vai balto asins šūnu līmenis
- izmeklējumos tiek konstatēta izmainīta EKG (elektrokardiogramma)
- analīzēs ir palielināts protrombīna laiks
- asins analīzēs ir zems albumīna līmenis

Blakusparādības bērniem, kas jaunāki par 2 mēnešiem

Tālāk norādītās blakusparādības, kas ir novērotas klīniskajā pētījumā ar 16 pacientiem, kuri bija jaunāki par 2 mēnešiem:

- caureja, aizcietējums, gāzes, kuņģa satura atvilkšana (atrīšana), slikta uztura uzņemšana
- izsitumi
- pazemināts sarkano asinsķermenīšu skaits
- palielināts trombocītu skaits (var izraisīt asins recēšanu)
- aknu enzīmu līmeņa pieaugums
- aminoskābju līmeņa pazemināšanās

Blakusparādības bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 2 gadiem

- caureja, aizcietējums

- ekzēma, reljefu veidošanās nagos, izsitumi

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt RAVICTI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot RAVICTI pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Kad pudele ir atvērta, zāles ir jāizlieto 14 dienu laikā pēc tās atvēršanas. Pudele jāizmet, pat ja tā nav tukša.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur RAVICTI

- Aktīvā viela ir glicerīna fenilbutirāts.
- Vienā šķidruma mililitrā ir 1,1 g glicerīna fenilbutirāta. Tas atbilst 1,1 g/ml blīvumam.
- Citu sastāvdaļu nav.

RAVICTI ārējais izskats un iepakojums

Šķidrums ir iepildīts 25 ml caurspīdīga stikla pudelē un noslēgts ar bērniem neatveramu plastmasas vāciņu.

Lai nodrošinātu pareizu RAVICTI dozēšanu, aptiekā var saņemt devas lielumam piemērotas šļirces perorālai ievadīšanai ar CE marķējumu, kas ir savietojamas ar šļirces ieliktni. Jautājiet ārstam vai farmaceitam, kāda veida šļirces Jums nepieciešamas, pamatojoties uz parakstīto devas tilpumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stokholma
Zviedrija

Ražotājs

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Zviedrija

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.