

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RAVICTI 1,1 g/ml perorálna kvapalina

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml kvapaliny obsahuje 1,1 g glycerolfenylbutyrátu. To zodpovedá hustote 1,1 g/ml.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna kvapalina.

Číra, bezfarebná až bledožltá kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

RAVICTI je indikovaný na použitie ako prídavná terapia na chronickú liečbu pacientov s poruchami močovinového cyklu (urea cycle disorder, UCD) vrátane nedostatočnosti karbamoylfosfátsyntetázy (CPS) I, ornitín karbamoyltransferázy (OTC), argininosukcinát syntetázy (ASS), argininosukcinát lyázy (ASL), arginázy (ARG) I, a nedostatku ornitíntranslokázy, hyperornitínémia-hyperamonémia-homocitrulínúria syndróm (HHH), ktoré sa nedajú liečiť obmedzením príjmu bielkovín a/alebo samotným doplnením aminokyseliny.

RAVICTI sa musí užívať s obmedzením príjmu bielkovín a v niektorých prípadoch s potravinovými doplnkami (napr. esenciálne aminokyseliny, arginín, citrulín, kalorické doplnky neobsahujúce bielkoviny).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

RAVICTI má predpisovať lekár so skúsenosťami v oblasti liečby UCD.

Dávkovanie

RAVICTI sa musí užívať s obmedzením príjmu bielkovín a v niektorých prípadoch s potravinovými doplnkami (napr. esenciálne aminokyseliny, arginín, citrulín, kalorické doplnky neobsahujúce bielkoviny) v závislosti od denného príjmu bielkovín potrebného na rast a vývoj.

Denná dávka musí byť individuálne upravená podľa pacientovej znášanlivosti bielkovín a potrebného denného príjmu potravinových bielkovín.

Môže byť potrebná celoživotná liečba liekom RAVICTI, pokiaľ sa nezvolí transplantácia pečene.

Dospelí a deti

Odporúčaná dávka u pacientov, ktorí nikdy neužívali kyselinu fenylobutyrátovú a u pacientov, ktorí prechádzajú z fenylobutyrátu sodného alebo z injekcií fenylacetátu sodného/benzoátu sodného na RAVICTI, sa líši.

Odporúčaná celková denná dávka lieku RAVICTI sa zakladá na ploche telesného povrchu a je v rozsahu od 4,5 ml/m²/deň do 11,2 ml/m²/deň (od 5,3 g/m²/deň do 12,4 g/m²/deň), a musí sa do úvahy vziať nasledovné:

Celková denná dávka sa musí rozdeliť na rovnaké časti a podávať s každým jedlom alebo kŕmením (napr. trikrát až šesťkrát denne). Každá dávka sa musí zaokrúhliť smerom nahor na najbližších 0,1 ml pre pacientov vo veku do 2 rokov a 0,5 ml pre pacientov vo veku 2 roky a starších.

Odporúčaná počiatočná dávka u pacientov, ktorí nikdy neužívali fenylbutyrát

- 8,5 ml/m²/deň (9,4 g/m²/deň) u pacientov s plochou telesného povrchu (BSA) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/deň (8 g/m²/deň) u pacientov s BSA ≥ 1,3 m²

Počiatočná dávka u pacientov, ktorí prechádzajú z fenylbutyrátu sodného na RAVICTI

Pacienti, ktorí prechádzajú z fenylbutyrátu sodného na RAVICTI, majú užívať dávku lieku RAVICTI, ktorá obsahuje rovnaké množstvo kyseliny fenylbutyrovej. Prevod je nasledovný:

- Celková denná dávka lieku RAVICTI (ml) = celková denná dávka tabliet fenylbutyrátu sodného (g) x 0,86
- Celková denná dávka lieku RAVICTI (ml) = celková denná dávka prášku fenylbutyrátu sodného (g) x 0,81

Počiatočná dávka u pacientov, ktorí prechádzajú z injekcií fenylacetátu sodného/benzoátu sodného na RAVICTI:

Po stabilizácii s kontrolovaným amoniakom majú pacienti, ktorí prechádzajú z fenylacetátu sodného/benzoátu sodného na RAVICTI dostať dávku lieku RAVICTI vo vyššom konci liečebného rozsahu (11,2 ml/m²/deň) s meraním amoniaku v plazme na úpravu ďalšieho dávkovania.

Odporúčaný denný rozvrh dávky 8,5 ml/m²/deň - 11,2 ml/m²/deň počas obdobia až 24 hodín pre stabilizovaných pacientov bez ďalšej hyperamonémie je nasledovný:

- Krok 1: 100 % dávky fenylacetátu sodného/benzoátu sodného a 50 % dávky lieku RAVICTI po dobu 4 - 8 hodín,
- Krok 2: 50 % dávky fenylacetátu sodného/benzoátu sodného a 100 % RAVICTI po dobu 4 - 8 hodín,
- Krok 3: prerušenie podávania fenylacetátu sodného/benzoátu sodného a pokračovanie s plnou dávkou lieku RAVICTI podľa rozvrhu kŕmenia po dobu 4 - 8 hodín.

Údaje týkajúce sa farmakodynamických a farmakokinetických vlastností u tejto vekovej skupiny, pozri časti 5.1 a 5.2.

Úprava dávok a sledovanie u dospelých a detí:

Denná dávka sa musí individuálne upraviť podľa odhadovanej schopnosti syntézy močoviny u pacienta, ak existuje, podľa tolerancie bielkovín a denného príjmu bielkovín potrebného na rast a vývoj. Potravinové bielkoviny predstavujú približne 16 % dusíka podľa hmotnosti. Ak zoberieme do úvahy, že približne 47 % potravinového dusíka sa vylúči ako odpad a približne 70 % podanej dávky kyseliny 4-fenylbutyrovej (PBA) sa premení na močový fenylacetylglutamín (U-PAGN), počiatočná odhadovaná dávka glycerolfenylbutyrátu po dobu 24 hodín je 0,6 ml glycerolfenylbutyrátu na gram potravinových bielkovín požitých za 24 hodín za predpokladu, že všetok odpadový dusík pokrýva glycerolfenylbutyrát a vylučuje sa ako fenylacetylglutamín (PAGN).

Úprava na základe hladiny amoniaku v plazme

Dávka glycerolfenylbutyrátu sa musí upraviť tak, aby hladina amoniaku v plazme dosiahla nalačno menej ako polovicu hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) u pacientov vo veku najmenej 6 rokov. U dojčiat a malých detí (obvykle mladších ako 6 rokov), u ktorých je problémom dosiahnuť hladinu amoniaku nalačno vzhľadom na časté kŕmenie, by mala byť prvá hladina amoniaku ráno nižšia ako ULN.

Úprava na základe močového fenylacetylglutamínu

Merania hladiny U-PAGN môžu pomôcť pri usmernení úpravy dávkovania glycerolfenylbutyrátu a pri posúdení dodržania užívania. Každý gram U-PAGN vylúčený za 24 hodín pokrýva odpadový dusík vytvorený z 1,4 gramu potravinových bielkovín. Ak je vylučovanie U-PAGN nedostatočné na pokrytie denného príjmu potravinových bielkovín a hladina amoniaku nalačno je vyššia ako polovica

odporúčanej hodnoty ULN, dávka glycerolfenylbutyrátu sa musí upraviť smerom nahor. Miera úpravy dávky sa musí riadiť podľa množstva potravinových bielkovín, ktoré bolo pokryté, na základe 24-hodinovej hladiny U-PAGN a odhadovanej dávky glycerolfenylbutyrátu potrebnej na gram strávených potravinových bielkovín.

Pozorované koncentrácie U-PAGN, ktoré sú nižšie ako nasledujúce hladiny, môžu naznačovať nesprávne podanie lieku a/alebo nedostatočné dodržiavanie užívania lieku:

- 9 000 mikrogramov (μg)/ml u pacientov mladších ako 2 roky
- 7 000 mikrogramov (μg)/ml u pacientov vo veku ≥ 2 roky s $\text{BSA} \leq 1,3$
- 5 000 mikrogramov (μg)/ml u pacientov vo veku ≥ 2 roky s $\text{BSA} > 1,3$

Ak pozorované koncentrácie U-PAGN klesnú pod tieto hladiny, zhodnoťte dodržiavanie užívania lieku a/alebo účinnosť podávania lieku (napr. prostredníctvom vyživovacej sondy) a zvážte zvýšenie dávky glycerolfenylbutyrátu u pacientov, ktorí dodržiavajú pokyny pre užívanie, s cieľom dosiahnuť optimálnu reguláciu amoniaku (v rámci normálnej hranice u pacientov mladších ako 2 roky a nižšej ako polovičnej ULN u starších pacientov v stave nalačno).

Úprava na základe fenylacetátu a fenylacetylglutamínu v plazme

Príznaky vracania, nevoľnosti, bolesti hlavy, somnolencie, zmätenosti alebo ospalivosti za neprítomnosti vysokej hladiny amoniaku alebo interkurentného ochorenia môžu byť prejavmi toxicity spôsobenej kyselinou fenyloctovou (PAA) (pozri časť 4.4 Toxicita spôsobená kyselinou PAA). Preto meranie plazmatických hladín PAA a PAGN môže byť užitočné pri stanovení dávky. Bolo pozorované, že pomer plazmatickej hladiny PAA ku PAGN (obidve merané v mikrogramoch/ml) je celkovo nižší ako 1 u pacientov bez akumulácie PAA. U pacientov s pomerom PAA ku PAGN prevyšujúcim hodnotu 2,5 ďalšie zvyšovanie dávky glycerolfenylbutyrátu nemusí zvýšiť tvorbu PAGN dokonca aj napriek tomu, že plazmatické koncentrácie PAA sú zvýšené, v dôsledku saturácie konjugáčnej reakcie. V takýchto prípadoch zvýšenie frekvencie dávky môže spôsobiť zníženie plazmatickej hladiny PAA a pomeru PAA ku PAGN. Pri zmene dávky glycerolfenylbutyrátu sa musia hladiny amoniaku starostlivo sledovať.

Nedostatok syntázy N-acetylglutamátu (NAGS) a CITRÍNU (citrulinémia 2. typu)

Bezpečnosť a účinnosť lieku RAVICTI na liečbu pacientov s nedostatkom syntázy N-acetylglutamátu (NAGS) a CITRÍNU (citrulinémia 2. typu) neboli stanovené.

Pediatrická populácia

Dávkovanie je rovnaké u dospelých a pediatrických pacientov.

Vynechaná dávka

Prípadnú vynechanú dávku je potrebné užiť čo najskôr po zistení, že bola vynechaná. Ak nasledujúca plánovaná dávka nasleduje do 2 hodín pri dospelých a do 30 minút pri detských pacientoch, vynechanú dávku je potrebné preskočiť a pokračovať vo zvyčajnom časovom pláne dávkovania. Dávka sa nesmie zdvojnásobiť ako náhrada za vynechanú dávku.

Osobitné populácie

Starší pacienti (najmenej 65 rokov)

Klinické štúdie lieku RAVICTI nezahŕňali dostatočný počet účastníkov vo veku najmenej 65 rokov, aby sa mohlo stanoviť, či odpovedajú inak než mladší účastníci. Vo všeobecnosti je pri výbere dávky u starších pacientov potrebná zvýšená opatrnosť, pričom sa má zvyčajne začať s dolnou hranicou rozsahu dávkovania, a do úvahy sa musí vziať vyššia frekvencia poklesu funkcie pečene, obličiek alebo srdca a súčasne sprievodné ochorenie alebo liečba iným liekom.

Porucha funkcie pečene

Keďže ku konverzii PAA na PAGN dochádza v pečeni, pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene môžu mať zníženú schopnosť konverzie a vyššiu plazmatickú hladinu PAA a plazmatický pomer PAA ku PAGN. Preto sa dávka u dospelých a pediatrických pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo

ťažkou poruchou funkcie pečene musí začať s dolnou hranicou odporúčaného rozsahu dávkovania (4,5 ml/m²/deň) a udržiavať na najnižšej dávke nevyhnutnej na reguláciu hladín amoniaku u pacienta. Plazmatický pomer PAA ku PAGN prevyšujúci hodnotu 2,5 môže naznačovať saturáciu kapacity konverzie PAA na PAGN a potrebu zníženia dávky a/alebo zvýšenia frekvencie dávky. Plazmatický pomer PAA ku PAGN môžu byť užitočný pri monitorovaní dávky. (Pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Neboli vykonané žiadne štúdie u pacientov s UCD s poruchou funkcie obličiek; bezpečnosť glycerolfenylbutyrátu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je známa. RAVICTI sa má používať s obozretnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Podľa možností takíto pacienti musia začať s najnižšou dávkou nevyhnutnou na reguláciu hladiny amoniaku v krvi a túto dávku si udržiavať.

Spôsob podávania

Perorálne alebo gastrointestinálne použitie.

RAVICTI sa má užívať s jedlom a podávať priamo do úst prostredníctvom perorálnej striekačky. Liek sa nemá pridávať do veľkého množstva inej kvapaliny, ani miešať s inou kvapalinou, pretože glycerolfenylbutyrát je ťažší než voda, čo môže spôsobiť neúplné podanie. Boli vykonané štúdie kompatibility (pozri časť 4.5). RAVICTI sa môže pridať do malého množstva jablkového pyré, kečupu alebo tekvicového pyré a musí sa užiť do 2 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote (25 °C). Liek sa môže zmiešať s medicínskymi výživami (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pre Phree a Citrulline) a užiť do 2 hodín pri uchovávaní pri teplote 25 °C alebo do 24 hodín pri uchovávaní v chladničke.

Pacienti majú byť informovaní, že z lekárne je možné získať perorálne striekačky označené značkou CE, ktoré sú kompatibilné s integrovaným striekačkovým nastavcom vo fľaši a ktoré majú vhodnú veľkosť na predpísaný objem dávky.

Fľaša s liekom RAVICTI sa má otvárať zatlačením na vrchnák a jeho otočením smerom doľava. Do striekačkového nastavca je potrebné vložiť hrot perorálnej striekačky. Fľašu spolu so stále zasunutou perorálnou striekačkou treba otočiť dnom nahor. Perorálna striekačka sa má naplniť ťahaním piestu dovtedy, kým sa striekačka nenaplní predpísaným množstvom lieku. Po perorálnej striekačke je potrebné poklepať, aby sa z nej odstránili vzduchové bubliny a zaistilo sa, že je naplnená správnym množstvom kvapaliny. Kvapalinu z perorálnej striekačky je možné prehltnúť alebo perorálnu striekačku pripevniť na gastrostomickú či nazogastrickú sondu. Tá istá perorálna striekačka sa má použiť na podanie všetkých dávok za jeden deň. Je dôležité, aby sa zabezpečilo udržiavanie čistoty perorálnej striekačky a vysušenie medzi jednotlivými podaniami dávok. Perorálna striekačka sa nemá medzi jednotlivými dávkami počas dňa vyplachovať, keďže prítomnosť vody spôsobuje degradáciu glycerolfenylbutyrátu. Po použití sa má fľaša pevne zatvoriť. Perorálna striekačka sa má zlikvidovať po podaní poslednej dávky v daný deň.

Tým pacientom, ktorí nie sú schopní užiť liek ústami, sa RAVICTI môže podávať pomocou nazogastrickej alebo gastrostomickej sondy zo silikónu medicínskej triedy označenej symbolom CE.

Ďalšie informácie týkajúce sa spôsobu podávania a štúdií kompatibility/stability pri používaní nájdete v časti 6.6.

Príprava podávania pomocou nazogastrickej alebo gastrostomickej sondy:

Štúdie *in vitro* hodnotiace percentuálne spracovanie celkovej dávky podanej pomocou nazogastrickej, nozoejunálnej alebo gastrostomickej sondy preukázali, že percento spracovanej dávky bolo > 99 % pri dávkach ≥ 1 ml a 70 % pri 0,5 ml dávke. Pacienti, ktorí sú schopní prehltnúť tekutiny, majú užívať RAVICTI perorálne, a to platí aj pre pacientov s nazogastrickou a/alebo gastrostomickou sondou. Avšak u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltáť tekutiny, sa môže použiť nazogastrická a/alebo gastrostomická sonda na podávanie lieku RAVICTI takto:

- Pomocou perorálnej striekačky sa má z fľaše natiahnuť predpísaná dávka lieku RAVICTI.

- Hrot perorálnej striekačky treba vložiť do hrotu gastrostomickej/nazogastrickej sondy.
- RAVICTI sa má do sondy podať pomocou piestu perorálnej striekačky.
- Sonda sa má jedenkrát prepláchnuť pomocou 10 ml vody alebo medicínskeho prípravku a vyplachovacia tekutina sa má po podaní nechať odtečť.

Podanie dávok 0,5 ml alebo menších sa neodporúča nazogastrickými, nazojejunálnymi alebo gastrostomickými sondami kvôli nízkemu spracovaniu lieku v dávke.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo.
- Liečba akútnej hyperamonémie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dokonca aj počas liečby glycerolfenylbutyrátom sa u určitej skupiny pacientov môže vyskytnúť akútna hyperamonémia vrátane hyperamonemickej encefalopatie.

Znížená absorpcia fenylbutyrátu pri pankreatickej nedostatočnosti alebo pri črevnej malabsorpcii

Exokrinné pankreatické enzýmy hydrolyzujú glycerolfenylbutyrát v tenkom čreve a oddeľujú účinnú časť, fenylbutyrát, od glycerolu. Tento proces umožňuje absorbovanie fenylbutyrátu do krvného obehu. Nízka hladina pankreatických enzýmov alebo ich neprítomnosť, alebo črevné ochorenie spôsobujúce malabsorpciu tukov môžu spôsobiť zníženie alebo neprítomnosť trávenia glycerolfenylbutyrátu a/alebo absorpcie fenylbutyrátu a zníženie regulácie plazmatickej hladiny amoniaku. Hladiny amoniaku sa musia starostlivo monitorovať u pacientov s pankreatickou nedostatočnosťou alebo s črevnou malabsorpciou.

Neurotoxická

U pacientov s rakovinou, ktorí užívali kyselinu PAA intravenózne, boli hlásené reverzibilné klinické prejavy naznačujúce neurotoxickú (napr. nauzea, vracanie, somnolencia) v súvislosti s hladinami fenylacetátu v rozsahu od 499 do 1 285 mikrogramov/ml. Napriek tomu, že to nebolo pozorované v klinických skúšaníach u pacientov s UCD, podozrenie z vysokých hladín kyseliny PAA sa musí uplatniť u pacientov (najmä u detí vo veku < 2 mesiace) s nevysvetlenou somnolenciou, zmätenosťou, nauzeou a letargiou, ktorí majú normálnu alebo nízku hladinu amoniaku.

Ak sú prítomné príznaky vracania, nevoľnosti, bolesti hlavy, somnolencie, zmätenosti alebo ospalivosti za neprítomnosti vysokej hladiny amoniaku alebo iného interkurentného ochorenia, je potrebné zmerať plazmatickú hladinu kyseliny PAA a plazmatický pomer PAA ku PAGN a zvážiť zníženie dávky glycerolfenylbutyrátu alebo zvýšenie frekvencie dávkovania, ak hladina kyseliny PAA prekročí hodnotu 500 mikrogramov/ml a plazmatický pomer PAA ku PAGN prekročí hodnotu 2,5.

Monitorovanie a laboratórne testy.

Denná dávka sa musí individuálne upraviť podľa odhadovanej schopnosti syntézy močoviny u pacienta, ak existuje, podľa profilu aminokyselín, podľa tolerancie bielkovín a denného príjmu bielkovín potrebných na rast a vývoj. Na udržanie hladín esenciálnych aminokyselín a aminokyselín s rozvetveným reťazcom v normálnom rozmedzí môžu byť nevyhnutné dodatočné prípravky obsahujúce aminokyseliny. Ďalšia úprava môže vychádzať z monitorovania plazmatickej hladiny amoniaku, glutamínu, U-PAGN a/alebo plazmatickej hladiny PAA a PAGN, ako aj plazmatického pomeru PAA ku PAGN (pozri časť 4.2).

Schopnosť ďalších liekov ovplyvniť hladinu amoniaku

Kortikosteroidy

Použitie kortikosteroidov môže spôsobiť rozklad telesných bielkovín a zvýšenie plazmatických hladín amoniaku. Pri súčasnom užívaní kortikosteroidov a glycerolfenylbutyrátu dôkladne monitorujte hladiny amoniaku.

Kyselina valproová a haloperidol

Hyperamonémia môže byť indukovaná haloperidolom a kyselinou valproovou. U pacientov s UCD je nevyhnutné monitorovať hladiny amoniaku pri použití kyseliny valproovej alebo haloperidolu.

Probenecid

Probenecid môže inhibovať vylučovanie metabolitov glycerolfenylbutyrátu vrátane PAGN obličkami.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Gravidita

RAVICTI sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu glycerolfenylbutyrátom, pozri časť 4.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasné užívanie liekov, o ktorých je známe, že inhibujú lipázu, sa má vykonávať opatrne, pretože glycerolfenylbutyrát je hydrolyzovaný tráviacou lipázou na fenylbutyrátovú kyselinu a glycerol. Môže to súvisieť so zvýšeným rizikom liekových interakcií s inhibítormi lipázy a s lipázou obsiahnutou v enzymatických substitučných liečbach pankreasu.

Nedá sa vylúčiť potenciálny účinok na izoenzým CYP2D6 a u pacientov, ktorí užívajú lieky, ktoré sú substrátmi CYP2D6, sa odporúča opatrnosť.

Preukázalo sa že, glycerolfenylbutyrát a/alebo jeho metabolity, PAA a PBA, sú slabými induktormi enzýmu CYP3A4 *in vivo*. Expozícia glycerolfenylbutyrátu *in vivo* má za následok približne 32 % zníženie systémovej expozície midazolamu a zvýšenie expozície 1-hydroxy metabolitu midazolamu, čo naznačuje, že stabilné dávkovanie glycerolfenylbutyrátu spôsobuje indukciu CYP3A4. Je možná potenciálna interakcia glycerolfenylbutyrátu ako induktora CYP3A4 a liekov prevažne metabolizovaných cestou CYP3A4. Preto liečebné účinky a/alebo hladiny metabolitov liekov vrátane perorálnej antikoncepcie, ktoré sú substrátmi pre tento enzým, môžu byť znížené a ich úplný účinok nemôže byť zaručený po súčasnom podaní spolu s glycerolfenylbutyrátom.

Iné lieky, ako kortikosteroidy, kyselina valproová, haloperidol a probenecid, môžu potenciálne ovplyvniť hladiny amoniaku, pozri časť 4.4.

Účinky glycerolfenylbutyrátu na izoenzým cytochrómu P450 (CYP) 2C9 a potenciál interakcie s celekoxibom sa skúmali u ľudí, pričom sa nezistili žiadne dôkazy o interakcii.

Účinky glycerolfenylbutyrátu na iné izoenzýmy CYP neboli u ľudí preskúmané a nemožno ich vylúčiť.

Štúdie kompatibility preukázali chemickú a fyzikálnu stabilitu pri používaní glycerolfenylbutyrátu spolu s nasledujúcimi potravinami a výživovými doplnkami: jablkové pyré, kečup, tekvicové pyré a päť medicínskych výživ (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree a Citrulline), ktoré zvyčajným spôsobom konzumovali pacienti z UCD (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Použitie lieku RAVICTI u žien vo fertilnom veku musí byť sprevádzané s používaním účinnej antikoncepcie (pozri časť 4.4).

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Je iba obmedzené množstvo údajov o použití glycerolfenylbutyrátu u gravidných žien.

Glycerolfenylbutyrát sa nemá užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu glycerolfenylbutyrátom (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa glycerolfenylbutyrát alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu glycerolfenylbutyrátom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Glycerolfenylbutyrát nemal žiadny účinok na fertilitu alebo reprodukčnú funkciu u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa plodnosti u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

RAVICTI môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže liečba glycerolfenylbutyrátom môže spôsobiť závrat alebo bolesť hlavy (pozri časť 4.8). Pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa u nich prejavujú tieto nežiaduce reakcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie nežiaducich reakcií vychádzalo z expozície u 114 pacientov s UCD (65 dospelých a 49 detí vo veku od 2 mesiacov do 17 rokov) s nedostatočnosťami v CPS, OTC, ASS, ASL, ARG alebo HHH v rámci 4 krátkodobých a 3 dlhodobých klinických skúšaní, v ktorých 90 pacientov absolvovalo 12 mesačné trvanie (stredná hodnota expozície = 51 týždňov).

Na začiatku liečby sa môže vyskytnúť bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka a/alebo bolesť hlavy. Tieto reakcie zvyčajne vymiznú do niekoľkých dní, aj keď liečba pokračuje. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (> 5 %) počas liečby glycerolfenylbutyrátom boli hnačka, flatulencia a bolesť hlavy (8,8 % pri každej); znížená chuť do jedla (7,0 %), vracanie (6,1 %); únava, nevoľnosť a abnormálny zápach kože (5,3 % pri každej).

Ďalšie nežiaduce reakcie sa vyhodnocovali v klinickej štúdii zahŕňajúcej 16 pacientov s UCD vo veku do 2 mesiacov. Medián expozície bol 10 mesiacov (v rozsahu 2 až 20 mesiacov).

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Každá nežiaduca reakcia hlásená u jedného pacienta splnila kritériá pre kategóriu menej časté. V dôsledku zriedkavosti populácie s UCD a malej veľkosti databázy populácie na zistenie bezpečnosti lieku (N = 114) je frekvencia nežiaducich reakcií v kategórii zriedkavé a veľmi zriedkavé neznáma.

Tabuľka 1. Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Gastrointestinálne vírusové infekcie
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Zníženie chuti do jedla, zvýšenie chuti do jedla
	Menej časté	Hypoalbuminémia, hypokaliémia
Psychické poruchy	Časté	Averzia voči jedlu
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, bolesť hlavy, tras
	Menej časté	Dysgeúzia, letargia, parestézia, psychomotorická hyperaktivita, somnolencia, poruchy reči
	Menej časté	Stav zmätenosti, depresívna nálada
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Komorová arytmia
Poruchy ciev	Menej časté	Nával horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dysfónia, epistaxa, upchatý nos, bolesť v orofaryngeálnej oblasti, podráždenie hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Flatulencia, hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, dyspepsia, abdominálna distenzia, zápcha, nepríjemný pocit v ústach, napínanie na vracanie
	Menej časté	Nepříjemný pocit v bruchu, abnormálna stolica, sucho v ústach, grganie, nutkanie na defekáciu, bolesť v nadbrušku alebo podbrušku, bolestivá defekácia, steatorea, stomatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	Menej časté	Bolesť žľčníka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Abnormálny zápach kože, akné
	Menej časté	Alopécia, hyperhidróza, svrbivé vyrážky
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Bolesť chrbta, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesti v končatinách, plantárna fascitída
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Bolesť mechúra
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Metrorágia
	Menej časté	Amenorea, nepravidelná menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava, periférny edém
	Menej časté	Hlad, pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy, zvýšená aniónová medzera, znížený počet lymfocytov, znížená hladina vitamínu D
	Menej časté	Zvýšená hladina draslíka v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, abnormálne hodnoty elektrokardiogramu, zvýšená hladina lipoproteínov s nízkou hustotou, predĺžený protrombínový čas, zvýšený počet bielych krviniek, nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

Pediatrická populácia

K nežiaducim reakciám hláseným viac u pediatrických než u dospelých pacientov počas dlhodobej liečby glycerolfenylbutyrátom patrili bolesť v nadbrušku (3 zo 49 pediatrických pacientov [6,1 %] v porovnaní s 1 z 51 dospelých [2,0 %] a zvýšená aniónová medzera (2 zo 49 pediatrických pacientov [4,1 %] v porovnaní s 0 z 51 dospelých [0%]).

V ďalšej dlhodobej (24 mesiacov), nekontrolovanej, otvorenej klinickej štúdii sa vyhodnocovala bezpečnosť lieku RAVICTI u 16 pacientov s UCD vo veku do 2 mesiacov a u 10 pediatrických pacientov s UCD vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov. Medián expozície bol 10 mesiacov (v rozsahu 2 až 20 mesiacov) a medián expozície u vekovej skupiny od 2 mesiacov do 2 rokov bol 9 mesiacov (v rozsahu 0,2 až 20,3 mesiacov). Nežiaduce reakcie sú zhrnuté nižšie.

Tabuľka 2. Zoznam nežiaducich reakcií u pacientov vo veku do 2 mesiacov

Trieda orgánových systémov Preferovaný názov	Spolu (N = 16)
Poruchy krvi a lymfatického systému	2 (12,5 %)
Trombocytóza	1 (6,3 %)
Poruchy metabolizmu a výživy	1 (6,3 %)
Hypofágia	1 (6,3 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	3 (18,8 %)
Hnačka,	2 (12,5 %)
Zápcha	1 (6,3 %)
Gastroezofágová refluxová choroba	1 (6,3 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	3 (18,8 %)
Vyrážka	3 (18,8 %)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	4 (25 %)
Znížená hladina aminokyselín	1 (6,3 %)
Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	1 (6,3 %)
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	1 (6,3 %)

Tabuľka 3. Zoznam nežiaducich reakcií u pacientov vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov

Trieda orgánových systémov Preferovaný názov	Spolu (N = 10)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	2 (20 %)
Zápcha	1 (10 %)
Hnačka	1 (10 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	2 (20 %)
Ekzém	1 (10 %)
Vrúbkované nechty	1 (10 %)
Vyrážka	1 (10 %)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Kyselina PAA, aktívny metabolit glycerolfenylbutyrátu, súvisí s prejavmi a príznakmi neurotoxicity (pozri časť 4.4) a môže dôjsť ku kumulácii u pacientov s predávkovaním. V prípade predávkovania treba užívanie lieku prerušiť a pacienta treba monitorovať z hľadiska akýchkoľvek prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX09

Mechanizmus účinku

Glycerolfenylbutyrát je liek viažuci dusík. Je to triglycerid obsahujúci 3 molekuly PBA napojené na hlavný reťazec glycerolu.

UCD sú dedičné nedostatky enzýmov alebo transportérov nevyhnutných na syntézu močoviny z amoniaku (NH_3 , NH_4^+). Absencia týchto enzýmov alebo transportérov vedie k hromadeniu toxických hladín dusíka v krvi a mozgu postihnutých pacientov. Glycerolfenylbutyrát hydrolyzuje pankreatické lipázy, čím sa získava PBA, ktorá sa konvertuje beta oxidáciou na PAA, aktívnu časť glycerolfenylbutyrátu. PAA konjuguje s glutamínom (ktorý obsahuje 2 molekuly dusíka) prostredníctvom acetylácie v pečeni a v obličkách a tvorí PAGN, ktorý sa vylučuje obličkami. Na molárnom základe, PAGN, podobne ako močovina, obsahuje 2 móly dusíka a poskytuje alternatívny prostriedok vylučovania odpadového dusíka.

Farmakodynamické účinky

Farmakologické účinky

V súhrnnej analýze štúdií, v ktorých pacienti prešli z fenylbutyrátu sodného na glycerolfenylbutyrát, bola hodnota $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ amoniaku 774,11 [(mikromolov/l)*hodina] počas liečby glycerolfenylbutyrátom a 991,19 [(mikromolov/l)*hodina] počas liečby fenylbutyrátom sodným ($n = 80$, pomer geometrických stredných hodnôt 0,84; 95 % intervaly spoľahlivosti 0,740; 0,949).

Elektrofyziológia srdca

Účinok opakovaných dávok glycerolfenylbutyrátu 13,2 g/deň a 19,8 g/deň (približne 69 % a 104 % maximálnej odporúčanej dennej dávky) na QTc interval bol hodnotený v randomizovanom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom (moxifloxacin 400 mg) krížovom skúšaní so štyrmi liečebnými skupinami u 57 zdravých účastníkov. Horná hranica jednostranného 95 % IS u najväčšieho, placebom upravovaného a východiskovou hodnotou korigovaného intervalu QTc bola u glycerolfenylbutyrátu nižšia ako 10 ms, čo preukazuje, že glycerolfenylbutyrát nemal žiadny účinok na predĺženie intervalu QT/QTc. Test citlivosti bol potvrdený významným predĺžením intervalu QTc pozitívnej kontroly moxifloxacinom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie u dospelých pacientov s UCD

Aktívne kontrolovaná, 4-týždňová, neinferiórna, zaslepená, skrížená štúdia (Štúdia 1)

Randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná, krížová, neinferiórna štúdia (Štúdia 1) porovnávala ekvivalentné dávky glycerolfenylbutyrátu s fenylbutyrátom sodným hodnotením 24-hodinových venózných hladín amoniaku u pacientov s UCD, ktorí užívali fenylbutyrát sodný pred zaradením na reguláciu UCD. Pacienti museli mať diagnózu UCD zahŕňajúcu nedostatky CPS, OTC alebo ASS potvrdené enzymatickým, biochemickým alebo genetickým testovaním. Pacienti nesmeli mať klinicky potvrdenú hyperamonémiu pri zaradení a nesmeli užívať lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu amoniaku (napr. valproát), zvyšujú katabolizmus bielkovín (napr. kortikosteroidy) alebo významne ovplyvňujú renálny klírens (napr. probenecid).

Glycerolfenylbutyrát nebol inferiórny voči fenylbutyrátu sodnému vzhľadom na 24-hodinovú hodnotu AUC u amoniaku. V tejto analýze bolo hodnotených štyridsaťštyri pacientov. Stredné 24-hodinové hodnoty AUC amoniaku počas stabilného dávkovania boli 866 mikromolov/l*hodina u

glycerolfenylbutyrátu a 977 mikromolov/l*hodina u fenylbutyrátu sodného (n = 44, pomer geometrických stredných hodnôt 0,91; 95 % intervaly spoľahlivosti 0,799; 1,034).

V súlade s plazmatickou hladinou amoniaku boli hladiny glutamínu v krvi nižšie počas liečby glycerolfenylbutyrátom oproti liečbe fenylbutyrátom sodným v každom ramene krížovej štúdie (pokles o $44,3 \pm 154,43$ mikromolov/l po glycerolfenylbutyráte v porovnaní s NaPBA, p = 0,064, párový t-test; p = 0,048, Wilcoxonov znamienkový test poradi).

Otvorená nekontrolovaná rozšírená štúdia u dospelých

Bola vykonaná dlhodobá (12 mesačná), nekontrolovaná, otvorená štúdia (Štúdia 2) na zhodnotenie regulácie mesačných hladín amoniaku a hyperamonemickej krízy za 12-mesačné obdobie. Do štúdie bolo zaradených celkovo 51 dospelých pacientov vykazujúcich nedostatočnosti CPS, OTC, ASS, ASL, ARG a HHH a všetci okrem 6 pacientov prešli z fenylbutyrátu sodného na ekvivalentné dávky glycerolfenylbutyrátu. Venózne hladiny amoniaku boli monitorované mesačne. Priemerné venózne hladiny amoniaku nalačno u dospelých pacientov v Štúdii 2 boli v normálnom rozmedzí počas dlhodobej liečby glycerolfenylbutyrátom (rozsah: 6 – 30 mikromolov/l). Z 51 dospelých pacientov zúčastňujúcich sa na Štúdii 2 bolo u 7 pacientov (14 %) hlásených celkovo 10 hyperamonemických kríz počas liečby glycerolfenylbutyrátom v porovnaní s 9 pacientmi (18 %), ktorí hlásili celkovo 15 kríz za 12-mesačné obdobie po vstupe do štúdie, pričom boli liečení fenylbutyrátom sodným.

Pediatrická populácia

Klinické štúdie u pediatrických pacientov s UCD

Účinnosť glycerolfenylbutyrátu u pediatrických pacientov vo veku 2 mesiace až 17 rokov vykazujúcich nedostatočnosti OTC, ASS, ASL a ARG bola hodnotená v 2 otvorených štúdiách s fixnou následnosťou a prechodom z fenylbutyrátu sodného na ekvivalentné dávkovanie glycerolfenylbutyrátu (Štúdia 3 a 4). Štúdia 3 trvala 14 dní a Štúdia 4 trvala 10 dní.

Zistilo sa, že glycerolfenylbutyrát nebol inferiórny voči fenylbutyrátu sodnému, čo sa týka regulácie amoniaku v obidvoch z týchto pediatrických štúdií. V súhrnnej analýze krátkodobých štúdií u detí (Štúdia 3 a Štúdia 4) plazmatická hladina amoniaku bola významne nižšia po prechode na glycerolfenylbutyrát; hodnota AUC_{0-24h} amoniaku bola 626,79 mikromolov/l*hodina počas liečby glycerolfenylbutyrátom a 871,72 mikromolov/l*hodina počas liečby fenylbutyrátom sodným (n = 26, pomer geometrických stredných hodnôt 0,79; 95 % intervaly spoľahlivosti 0,647; 0,955).

Priemerné hladiny glutamínu v krvi boli takisto nevýznamne nižšie po liečbe glycerolfenylbutyrátom oproti liečbe fenylbutyrátom sodným o $-45,2 \pm 142,94$ mikromolov/l (p = 0,135, párový t-test; p = 0,114, Wilcoxonov znamienkový test poradi).

Otvorené, nekontrolované, rozšírené štúdie u pediatrických pacientov

Boli vykonané dlhodobé (12-mesačné), nekontrolované, nezaslepené štúdie na zhodnotenie regulácie mesačných hladín amoniaku a hyperamonemickej krízy za 12-mesačné obdobie v troch štúdiách (Štúdia 2, do ktorej boli zaradení aj dospelí, a rozšírenia Štúdie 3 a 4). Zaradených bolo celkovo 49 detí vo veku 2 mesiace až 17 rokov s nedostatočnosťami OTC, ASS, ASL a ARG a všetky okrem 1 prešli z fenylbutyrátu sodného na glycerolfenylbutyrát. Priemerné venózne hladiny amoniaku nalačno boli v normálnom rozmedzí počas dlhodobej liečby glycerolfenylbutyrátom (rozsah: 17 – 25 mikromolov/l). Zo 49 pediatrických pacientov zúčastnených na týchto rozšírených štúdiách 12 pacientov (25 %) hlásilo celkovo 17 hyperamonemických kríz počas liečby glycerolfenylbutyrátom v porovnaní s 38 krízami u 21 pacientov (43 %) za predchádzajúce 12-mesačné obdobie pred vstupom do štúdie, pričom boli liečení fenylbutyrátom sodným.

Bola vykonaná otvorená, dlhodobá štúdia (štúdia 5) na zhodnotenie regulácie amoniaku u pediatrických pacientov s UCD. Do tejto štúdie bolo zaradených celkovo 45 pediatrických pacientov s UCD vo veku od 1 do 17 rokov, ktorí dokončili štúdiu 2 a rozšírenia štúdií 3 a 4 zamerané na bezpečnosť. Dĺžka účasti na štúdii bola v rozmedzí od 0,2 do 5,9 roka. Venózne hladiny amoniaku sa sledovali najmenej každých 6 mesiacov. Priemerné venózne hladiny amoniaku boli počas dlhodobej (24-mesačnej) liečby glycerolfenylbutyrátom (rozsah: 15 - 25 mikromolov/l) u pediatrických

pacientov v štúdiu 5 v normálnom rozmedzí. 11 pacientov (24 %) zo 45 pediatrických pacientov zúčastňujúcich sa otvorenej fázy liečby glycerolfenylbutyrátom hlásilo celkovo 22 hyperamonemických kríz.

V ďalšej dlhodobej (24 mesiacov), nekontrolovanej, otvorenej klinickej štúdiu sa bezpečnosť lieku RAVICTI vyhodnocovala u 16 pacientov s UCD vo veku do 2 mesiacov a u 10 pediatrických pacientov s UCD vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov.

Štúdia u detí vo veku do 2 mesiacov

Celkovo 16 pediatrických pacientov s UCD vo veku do 2 mesiacov sa zúčastnilo dlhodobej (24 mesiacov), nekontrolovanej, otvorenej štúdie, z ktorých 10 prešlo z fenylbutyrátu sodného na RAVICTI. Traja pacienti neboli predtým liečení a traja ďalší pacienti postupne ukončovali liečbu intravenóznym benzoátom sodným a fenylacetátom sodným, zatiaľ čo sa u nich začínala liečba liekom RAVICTI. Všetci pacienti úspešne prešli na liek RAVICTI do 3 dní, pričom úspešný prechod bol definovaný ako neprítomnosť prejavov a príznakov hyperamonémie a venózne hladiny amoniaku nižšie ako 100 mikromólov/l. Priemerné normalizované venózne hladiny amoniaku u pediatrických pacientov vo veku do 2 mesiacov boli v normálnom rozsahu počas dlhodobej liečby glycerolfenylbutyrátom (rozsah: 35 až 94 mikromólov/l).

Hyperamonémia bola hlásená u 5 (50 %) účastníkov vo veku < 1 mesiac (všetky prípady boli závažné, ale nie smrteľné) a u 1 účastníka (16,7 %) vo veku 1 - 2 mesiace (nezávažná), čo je v súlade so závažnejšími typmi ochorenia diagnostikovaného vo fáze novorodenca. U 4 z 5 účastníkov vo veku < 1 mesiac zahŕňali možné rizikové faktory infekčné precipitanty, hyperamonemickú krízu na začiatku liečby a vynechanú dávku. U ďalších 2 účastníkov (1 vo veku < 1 mesiac, 1 vo veku 1 - 2 mesiace) sa nehlásil žiadny precipitačný vyvolávač alebo vynechaná dávka. U 3 účastníkov vo veku < 1 mesiac sa upravila dávka.

Štúdia u detí vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov

Celkovo 10 pediatrických pacientov s UCD vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov sa zúčastnilo dlhodobej (24 mesiacov), nekontrolovanej, otvorenej štúdie, z ktorých 6 prešlo z fenylbutyrátu sodného na RAVICTI a 1 prešiel z fenylbutyrátu sodného a benzoátu sodného na RAVICTI. Dvaja pacienti neboli predtým liečení a jeden ďalší pacient postupne ukončoval liečbu intravenóznym benzoátom sodným a fenylacetátom sodným, zatiaľ čo sa u neho začínala liečba liekom RAVICTI.

Deväť pacientov úspešne prešlo na liek RAVICTI do 4 dní, po ktorých nasledovali 3 dni pozorovania po dobu celkovo 7 dní, pričom úspešný prechod bol definovaný ako neprítomnosť prejavov a príznakov hyperamonémie a venózne hladiny amoniaku nižšie ako 100 mikromólov/l. U jedného ďalšieho pacienta sa vyvinula hyperamonémia na 3. deň dávkovania a vyskytli sa u neho chirurgické komplikácie (perforácia čreva a peritonitída), po ktorých na 4. deň nasledovalo zavedenie jejunálnej trubice. U tohto pacienta sa rozvinula na 6. deň hyperamonemická kríza a následne zomrel na sepsu spôsobenú peritonitídou nesúvisiacou s liekom. Aj keď dvaja pacienti mali hodnoty amoniaku 7. deň 150 mikromólov/l a 111 mikromólov/l, u žiadneho z nich sa nevyskytli súvisiace prejavy a príznaky hyperamonémie.

U troch pacientov sa hlásilo celkovo 7 hyperamonemických kríz definovaných ako prítomnosť prejavov a príznakov konzistentných s hyperamonémiou (ako časté vracanie, nevoľnosť, bolesť hlavy, letargia, podráždenosť, agresivita a/alebo ospalosť) súvisiace s vysokými venóznymi hladinami amoniaku a vyžadujúcich lekárske zásahy. Hyperamonemické krízy boli urýchlené vracaním, infekciou horných dýchacích ciest, gastroenteritídou, zníženým príjmom kalórií alebo nemali žiadnu urýchľovaciu udalosť (3 prípady). U jedného ďalšieho pacienta presahovala venózna hladina amoniaku 100 mikromólov/l, čo sa nespájalo s hyperamonemickou krízou.

Nežiaduce reakcie sú zhrnuté v časti 4.8.

Zvrat už existujúceho neurologického postihnutia je nepravdepodobný po liečbe a neurologické zhoršenie môže u niektorých pacientov pokračovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

RAVICTI je prekurzor PBA. Po perorálnom užití sa PBA uvoľní z hlavného reťazca glycerolu do gastrointestinálneho traktu pankreatickou lipázou. PBA získaná z glycerolfenylbutyrátu sa ďalej konvertuje β -oxidáciou na kyselinu PAA.

U zdravých, dospelých účastníkov, ktorí nalačno užili jednorazovú perorálnu dávku 2,9 ml/m² glycerolfenylbutyrátu, boli vrcholové plazmatické hladiny PBA, PAA a PAGN dosiahnuté v 2., 4. a 4. hodine v danom poradí. Po podaní jednorazovej dávky glycerolfenylbutyrátu plazmatické koncentrácie PBA boli kvantifikovateľné u 15 z 22 účastníkov v prvom časovom bode vzorky po podaní dávky (0,25 h). Priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) u PBA, PAA a PAGN bola 37,0 mikrogramov/ml, 14,9 mikrogramov/ml a 30,2 mikrogramov/ml v danom poradí. U zdravých účastníkov nebol v plazme zistený neporušený glycerolfenylbutyrát.

U zdravých účastníkov sa systémová expozícia kyseline PAA, PBA a PAGN zvýšila úmerne veľkosti dávky. Po užívaní 4 ml glycerolfenylbutyrátu po dobu 3 dní (3-krát denne [TID]) boli stredné hodnoty C_{max} a AUC 66 mikrogramov/ml a 930 mikrogramov•h/ml u PBA a 28 mikrogramov/ml a 942 mikrogramov•h/ml u PAA v danom poradí. V rovnakej štúdii po užívaní 6 ml glycerolfenylbutyrátu po dobu 3 dní (TID) boli stredné hodnoty C_{max} a AUC 100 mikrogramov/ml a 1400 mikrogramov•h/ml u PBA a 65 mikrogramov/ml a 2064 mikrogramov•h/ml u PAA v danom poradí.

U dospelých pacientov s UCD, ktorí užili viaceré dávky glycerolfenylbutyrátu, boli maximálne plazmatické koncentrácie ($C_{max, ss}$) PBA, PAA a PAGN v stabilizovanom stave dosiahnuté v 8., 12. a 10. hodine v danom poradí po podaní prvej dávky v daný deň. U pacientov s UCD nebol v plazme zistiteľný neporušený glycerolfenylbutyrát.

Podľa modelovania farmakokinetiky populácie a podľa simulácií dávkovania kyselina PBA vstúpi do obehu asi 70 – 75 % pomalšie pri perorálnom podávaní glycerolfenylbutyrátu než u fenylbutyrátu sodného, čo tiež naznačuje, že plocha telesného povrchu je najvýznamnejším kovariátom vysvetľujúcim variabilitu klírens kyseliny PAA.

Distribúcia

V podmienkach *in vitro* rozsah väzby ľudskej plazmatickej bielkoviny u metabolitov označených ¹⁴C bol 80,6 až 98,0 % u PBA (viac ako 1-250 mikrogramov/ml) a 37,1 až 65,6 % u PAA (viac ako 5-500 mikrogramov/ml). Bielkovinová väzba u PAGN bola 7 až 12 % a neboli zaznamenané žiadne účinky na koncentráciu.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní pankreatickej lipázy hydrolyzujú glycerolfenylbutyrát a uvoľňujú kyselinu PBA. PBA sa podrobuje β -oxidácii na PAA, ktorá je konjugovaná glutamínom v pečeni a v obličkách prostredníctvom enzýmu fenylacetyl-CoA: Lglutamín-N-acetyltransferázou s tvorbou PAGN. PAGN sa následne vylučuje do moču.

Saturácia konjugácie PAA a glutamínu s tvorbou PAGN bola naznačená zvýšením plazmatického pomeru PAA ku PAGN pri zvýšení dávky a so zvyšujúcou sa závažnosťou poruchy funkcie pečene.

U zdravých účastníkov po podávaní 4 ml, 6 ml a 9 ml 3-krát denne po dobu 3 dní bol pomer strednej hodnoty AUC_{0-23h} PAA ku PAGN 1; 1,25 a 1,6 v danom poradí. V samostatnej štúdii u pacientov s poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B a C) boli pomery stredných hodnôt PAA ku PAGN v rámci všetkých pacientov, ktorí užívali 6 ml a 9 ml dvakrát denne, v rozmedzí od 0,96 do 1,28, a u pacientov, ktorí užívali 9 ml dvakrát denne, boli v rozmedzí od 1,18 do 3,19.

V štúdiách *in vitro* špecifická aktivita lipáz u glycerolfenylbutyrátu bola pozorovaná v nasledujúcom zostupnom poradí: pankreatická lipáza triglyceridov, karboxyl ester lipáza a pankreatická lipáza napojená na bielkovinu 2. Okrem toho bol glycerolfenylbutyrát hydrolyzovaný *in vitro* esterázami v ľudskej plazme. V týchto štúdiách *in vitro* úplné vymiznutie glycerolfenylbutyrátu nevytvorilo molárne ekvivalentnú PBA, čo naznačuje tvorbu mono- alebo bis-esterových metabolitov. Tvorba mono- alebo bis-esterov však nebola skúmaná u ľudí.

Eliminácia

Stredná (SD) percentuálna hodnota podanej PBA eliminovanej ako PAGN bola približne 68,9 % (17,2) u dospelých pacientov a 66,4 % (23,9) u pediatrických pacientov s UCD v stabilizovanom stave. PAA a PBA predstavovali menšie metabolity v moči, pričom každá vykazovala < 1 % podanej dávky PBA.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

V štúdiu u pacientov s klinicky dekompenzovanou cirhózou a pečňovou encefalopatiou (Child-Pugh B a C) stredná hodnota $C_{\max}$ kyseliny PAA bola 144 mikrogramov/ml (rozsah: 14-358 mikrogramov/ml) po podávaní každodennej dávky 6 ml glycerolfenylbutyrátu dvakrát denne, pričom stredná hodnota $C_{\max}$ kyseliny PAA bola 292 mikrogramov/ml (rozsah: 57-655 mikrogramov/ml) po podávaní každodennej dávky 9 ml glycerolfenylbutyrátu dvakrát denne. Pomer stredných hodnôt PAA ku PAGN v rámci všetkých pacientov, ktorí užívali 6 ml dvakrát denne, bol v rozmedzí od 0,96 do 1,28 a u pacientov, ktorí užívali 9 ml dvakrát denne, bol v rozmedzí od 1,18 do 3,19. Po viacerých dávkach koncentrácia kyseliny PAA > 200 mikrogramov/l súvisela s plazmatickým pomerom koncentrácií PAA ku PAGN vyšším ako 2,5.

Tieto zistenia súhrnne naznačujú, že konverzia PAA na PAGN môže byť horšia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a že plazmatický pomer PAA ku PAGN > 2,5 identifikuje pacientov s rizikom zvýšených hladín kyseliny PAA.

Porucha funkcie obličiek

Nebola skúmaná farmakokinetika glycerolfenylbutyrát u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu (end-stage renal disease, ESRD) alebo pacientov na hemodialýze.

Pohlavie

U zdravých dospelých dobrovoľníkov sa zistil vplyv pohlavia u všetkých metabolitov, pričom ženy vo všeobecnosti mali vyššie plazmatické koncentrácie všetkých metabolitov než muži pri danej veľkosti dávky. U zdravých dobrovoľníkov bola stredná hodnota $C_{\max}$ kyseliny PAA o 51 % a 120 % vyššia než u dobrovoľníkov mužského pohlavia po podaní 4 ml a 6 ml 3-krát denne po dobu 3 dní v danom poradí. Stredná hodnota AUC_{0-23h} kyseliny PAA normalizovaná dávkou bola o 108 % vyššia u žien než u mužov. Dávkovanie u pacientov s UCD však musí byť individuálne prispôbené podľa špecifických metabolických potrieb a kapacity zostatkového enzýmu u pacienta, a to bez ohľadu na pohlavie.

Pediatrická populácia

Podľa modelovania farmakokinetiky populácie a podľa simulácií dávkovania je plocha telesného povrchu najvýznamnejším kovariátom vysvetľujúcim variabilitu klírensu kyseliny PAA. Klírens kyseliny PAA bol 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h a 24,4 l/h v danom poradí u pacientov s UCD vo veku ≤ 2, 3 až 5, 6 až 11, a 12 až 17 rokov. U 16 pediatrických pacientov vo veku do 2 mesiacov bol klírens kyseliny PAA 3,8 l/h. U 7 pediatrických pacientov vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov, ktorí užívali RAVICTI po dobu 12 mesiacov, sa koncentrácie PAA, PBA a PAGN nezvýšili za celé liečebné obdobie a celkové stredné hodnoty koncentrácií PAA, PBA a PAGN u týchto pacientov boli podobné hodnotám pozorovaným u pediatrických skupín v staršom veku.

Priemerný maximálny pomer PAA ku PAGN u pacientov s UCD od narodenia do 2 mesiacov bol vyšší (priemer: 1,65; rozsah 0,14 až 7,07) ako u pacientov s UCD vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov (priemer 0,59; rozsah 0,17 až 1,21). U účastníkov vo veku < 2 mesiace sa nepozorovala žiadna toxicita spôsobená kyselinou PAA.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenéza

V štúdií na potkanoch glycerolfenylbutyrát spôsobil štatisticky významné zvýšenie výskytu adenómu acinárných buniek pankreasu, karcinómu a kombinovaného adenómu alebo karcinómu u samcov a samíc pri podaní 4,7- a 8,4-násobku dávky u dospelých pacientov (6,87 ml/m²/deň na základe kombinovaných hodnôt AUC u PBA a PAA). U samíc potkanov bol takisto zvýšený výskyt týchto nádorov: adenóm folikulárnych buniek štítnej žľazy, karcinóm a kombinovaný adenóm alebo karcinóm, adrenálny kortikálny kombinovaný adenóm alebo karcinóm, cervikálny schwannóm, uterinný endometriálny stromálny polyp a kombinovaný polyp alebo sarkóm.

Glycerolfenylbutyrát nebol tumorigenický pri dávkach do 1 000 mg/kg/deň v 26-týždňovej štúdií na myšiach.

Glycerolfenylbutyrát bol skúšaný v celom rade štúdií *in vitro* a *in vivo* zameraných na genotoxicitu a nepreukázal žiadnu genotoxickú aktivitu.

Zhoršenie fertility

Glycerolfenylbutyrát nemal žiaden vplyv na fertilitu ani reprodukčnú funkciu u samcov a samíc potkanov pri klinických mierach expozície, avšak pri perorálnych dávkach približne do 7-násobku dávky u dospelých pacientov bola pozorovaná materská, ako aj samčia toxicita a zvýšil sa počet neživotaschopných embryí.

Vývinové štúdie

Perorálne podávanie glycerolfenylbutyrátu počas obdobia organogenézy u potkanov a králikov nemalo žiaden vplyv na vývin zárodka a plodu pri 2,7- a 1,9-násobku dávky u dospelých pacientov v danom poradí. Avšak materská toxicita a nežiaduce účinky na vývin zárodka a plodu vrátane zníženej hmotnosti plodu a krčných rebier boli pozorované v štúdií na potkanoch pri dávke približne 6-násobku dávky u dospelých pacientov na základe kombinovaných hodnôt AUC u PBA a PAA. U potkanov neboli pozorované žiadne vývinové abnormality po 92. deň po pôrode po perorálnom podaní u gravidných samíc potkanov, počas organogenézy a laktácie.

Štúdie u mláďat

V štúdií na mláďatách potkanov s každodenným perorálnym podávaním dávok od 2. dňa po pôrode po párenie a počas gravidity po vyzretí sa konečná telesná hmotnosť znížila v závislosti od dávky u samcov o 16 % a u samíc o 12 %. Fertilita (počet gravidných samíc potkanov) sa znížila o 25 % pri dávke 2,6-násobku dávky u dospelých pacientov. Takisto bola pozorovaná toxicita u embryí (zvýšené rezorpcie) a znížená veľkosť vrhu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení fľaše sa liek musí použiť do 14 dní a fľašu a jej obsah treba znehodnotiť, aj keď nie je prázdna.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z číreho skla typu III s detským bezpečnostným uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s integrovaným striekačkovým nadstavcom.

Každá fľaša obsahuje 25 ml kvapaliny.

Veľkosť balenia: 1 fľaša.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podľa objemu predpísanej dávky treba dať pacientom pokyn, aby si v lekárni zaobstarali perorálne striekačky s označením CE, ktoré majú objem primeraný dávke a sú kompatibilné so striekačkovým nadstavcom vo fľaši.

Každý deň sa má používať jedna perorálna striekačka. Perorálna striekačka sa nemá medzi jednotlivými dávkami počas dňa vyplachovať, pretože prítomnosť vody spôsobuje degradáciu glycerolfenylbutyrátu. Perorálna striekačka sa musí zlikvidovať po podaní poslednej dávky v daný deň.

Bola preukázaná chemická kompatibilita glycerolfenylbutyrátu s nazogastrickou, gastrostomickou a nozojejunálnou sondou zo silikónu medicínskej triedy. Štúdie *in vitro* hodnotiace percentuálne spracovanie celkovej dávky podanej pomocou nazogastrickej alebo gastrostomickej sondy preukázali, že percento spracovanej dávky bolo > 99 % pri dávkach > 1 ml a 70 % pri 0,5 ml dávke. Preto sa odporúča, aby sa nazogastrické, nazojejunálne alebo gastrostomické sondy používali iba na podanie dávok ≥ 1 ml. Ak je potrebné podať dávku do 0,5 ml pomocou takejto nazogastrickej, nazojejunálnej alebo gastrostomickej sondy, je potrebné vziať na vedomie nízke spracovanie lieku v dávke.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25/08/2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Švédsko

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE
POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

RAVICTI 1,1 g/ml perorálna kvapalina
glycerolfenylbutyrát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 1,1 g glycerolfenylbutyrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna kvapalina
1 25 ml fľaša

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne alebo gastrointestinálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení použite do 14 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1062/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RAVICTI

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

RAVICTI 1,1 g/ml perorálna kvapalina
glycerolfenylbutyrát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 1,1 g glycerolfenylbutyrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Perorálna kvapalina
25 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne alebo gastrointestinálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Po otvorení použite do 14 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1062/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

RAVICTI 1,1 g/ml perorálna kvapalina glycerolfenylbutyrát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je RAVICTI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete RAVICTI
3. Ako užívať RAVICTI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať RAVICTI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je RAVICTI a na čo sa používa

RAVICTI obsahuje liečivo glycerolfenylbutyrát, ktorý sa používa na liečbu šiestich známych porúch močovinového cyklu (urea cycle disorders, UCD) u dospelých a detí. UCD zahŕňajú nedostatočnosti určitých pečňových enzýmov ako karbamoyl fosfát-syntetázy –I (CPS), ornitín karbamoyltransferázy (OTC), argininosukcinát syntetázy (ASS), argininosukcinát lyázy (ASL), arginázy (ARG) I a ornitíntranslokázy, hyperornitínémia-hyperamonémia-homocitrulínúria syndróm (HHH).

RAVICTI sa musí kombinovať so stravou so zníženým príjmom bielkovín a v niektorých prípadoch s doplnkami stravy, ako sú esenciálne aminokyseliny (aganín, citrulín, kalorické doplnky bez bielkovín).

Informácie o poruchách močovinového cyklu

- Pri poruchách močovinového cyklu organizmus nedokáže odbúrať dusík z bielkovín, ktoré zjeme.
- Za normálnych okolností organizmus premení nadbytočný dusík v bielkovinách na odpadovú zlúčeninu nazývanú amoniak. Potom pečeň vylúči amoniak z organizmu prostredníctvom cyklu, ktorý sa nazýva močovinový cyklus.
- Pri poruchách močovinového cyklu organizmus nedokáže vytvoriť dostatočné množstvo pečňových enzýmov na vylúčenie nadbytočného dusíka.
- To znamená, že sa amoniak ukladá v tele. Ak sa amoniak z organizmu nevylúči, môže poškodiť mozog a viesť k zníženému vedomiu a kóme.
- Poruchy močovinového cyklu sa vyskytujú zriedkavo.

Ako účinkuje RAVICTI

RAVICTI pomáha telu vylúčiť nadbytočný dusík. Tým sa zníži množstvo amoniaku v organizme.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete RAVICTI

Neužívajte RAVICTI

- ak ste alergický na glycerolfenylbutyrát
- ak máte akútnu hyperamonémiu (vysoké hladiny amoniaku v krvi), ktorá si vyžaduje rýchly zásah (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

Ak si nie ste istý, či sa niektoré z vyššie uvedeného vzťahuje na vás, pred užitím lieku RAVICTI sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať RAVICTI, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ťažkosti s obličkami alebo s pečeňou, vzhľadom na to, že RAVICTI sa z organizmu vylučuje obličkami a pečeňou
- ak máte ťažkosti s pankreasom, žalúdkom alebo s črevami, keďže tieto orgány sú zodpovedné za absorbovanie RAVICTI do organizmu.

Ak sa niektoré z vyššie uvedeného vzťahuje na vás (alebo si nie ste istý), pred užitím lieku RAVICTI sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

V niektorých prípadoch, ako je infekcia alebo stav po chirurgickom zákroku, sa množstvo amoniaku môže zvýšiť napriek liečbe týmto liekom a môže poškodiť mozog (hyperamonemická encefalopatia).

V iných prípadoch množstvo amoniaku v krvi stúpa rýchlo. V takomto prípade RAVICTI nezabráni závažnému nárastu hladiny amoniaku v krvi.

Vysoké hladiny amoniaku spôsobujú nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie a pocit zmätenosti.

Akonáhle spozorujete niektorý z týchto prejavov, povedzte to svojmu lekárovi alebo choďte priamo do nemocnice.

Budú potrebné laboratórne testy, aby vám lekár mohol stanoviť a udržiavať správnu dávku.

Iné lieky a RAVICTI

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika najmä v prípade, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov, ktorých účinok sa môže znížiť pri užívaní RAVICTI. Ak tieto lieky užívate, môžu byť u vás potrebné pravidelné vyšetrenia krvi:

- midazolam a barbituráty – používajú sa na upokojenie, ťažkosti so spánkom alebo na epilepsiu
- antikoncepcné prostriedky

Takisto povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledovné lieky, ktoré môžu zvýšiť množstvo amoniaku v krvi alebo zmeniť spôsob účinku RAVICTI:

- kortikosteroidy – používajú sa na liečbu zapálených oblastí tela
- valproát – liek na epilepsiu
- haloperidol – používa sa na liečbu niektorých duševných problémov
- probenecid – používa sa na liečbu vysokých hladín kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobiť dnu (hyperurikémia)
- inhibitory lipázy (ako napríklad orlistat) – používajú sa na liečbu obezity
- lipáza pri substitučných liečbach pankreasu

Ak sa niektoré z vyššie uvedeného vzťahuje na vás (alebo si nie ste istý/á), pred užitím lieku RAVICTI sa poraďte so svojím lekárom.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

- Ak ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať RAVICTI. Ak otehotníte počas užívania lieku RAVICTI, poraďte sa so svojím lekárom. RAVICTI sa nemá používať v tehotenstve, pretože nie je možné vylúčiť riziko pre vaše nenarodené dieťa.
- Ak ste žena v plodnom veku, počas liečby liekom RAVICTI musíte používať účinný spôsob antikoncepcie. Poraďte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe antikoncepcie pre vás.
- Pred plánovaným dojčením počas užívania RAVICTI sa porozprávajte so svojím lekárom. Bude potrebné prijať rozhodnutie, či dojčiť alebo prestať užívať RAVICTI, s ohľadom na prínos liečby pre vás a prínos dojčenia pre vaše dieťa. Je to z toho dôvodu, že RAVICTI môže prechádzať do materského mlieka a nemožno vylúčiť riziko pre novorodenca/dojča.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

RAVICTI môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keď užívate RAVICTI, môžete mať pocit závratu alebo vás môže bolieť hlava. Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať RAVICTI

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Počas liečby RAVICTI musíte dodržiavať špeciálnu diétu s nízkym obsahom bielkovín.

- Túto diétu pre vás navrhne lekár a dietológ.
- Túto diétu musíte dôsledne dodržiavať.
- Možno budete musieť užívať doplnky výživy s obsahom aminokyselín.
- Pokiaľ nebudete mať úspešnú transplantáciu pečene, budete sa musieť liečiť a dodržiavať diétu počas celého života.

Koľko lieku užiť

Váš lekár vám povie, koľko lieku RAVICTI máte užiť každý deň.

- Vaša denná dávka bude závisieť od veľkosti a hmotnosti vášho tela, od množstva bielkovín vo vašej strave a od celkového stavu poruchy močovinového cyklu.
- Váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku, ak máte ťažkosti s obličkami alebo pečeňou.
- Budú u vás potrebné pravidelné vyšetrenia krvi, aby váš lekár mohol pre vás určiť správnu dávku.
- Váš lekár vám možno povie, aby ste užívali RAVICTI viac ako 3-krát denne. U malých detí to môže byť 4- až 6-krát denne. Medzi jednotlivými dávkami musí byť časový odstup najmenej 3 hodiny.

Užívanie tohto lieku

Váš lekár vám povie, ako máte užívať perorálnu kvapalinu RAVICTI. Môže sa užívať nasledujúcimi spôsobmi:

- ústami (perorálne)
- prostredníctvom hadičky, ktorá sa zavedie cez brucho do žalúdka – nazýva sa „gastrostomická sonda“
- prostredníctvom hadičky, ktorá sa zavedie cez nos do žalúdka – nazýva sa „nazogastrická sonda“

RAVICTI užívajte ústami, pokiaľ váš lekár nenariadil inak.

RAVICTI a jedlo

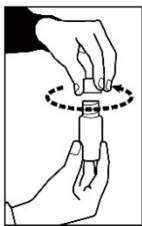
Užívajte RAVICTI spolu s jedlom alebo hneď po ňom. Malým deťom je potrebné podať liek počas kŕmenia alebo hneď po ňom.

Meranie dávky

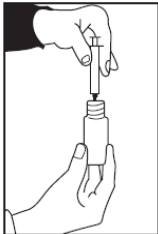
- Na meranie dávky použite perorálnu striekačku.

- Na podanie správneho množstva RAVICTI potrebujete mať fľašu RAVICTI spolu s perorálnou striekačkou.

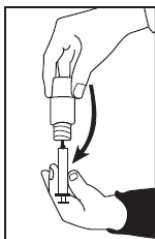
1. Otvorte fľašu s liekom RAVICTI zatlačením na viečko a jeho otočením smerom doľava.



2. Do integrovaného striekačkového nadstavca fľaše vložte hrot perorálnej striekačky.

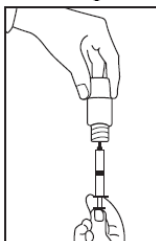


3. Fľašu spolu so stále zasunutou perorálnou striekačkou otočte dnom nahor.

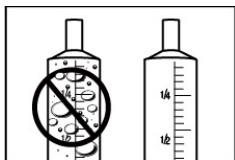


4. Naplňajte perorálnu striekačku ťahaním za piest dovtedy, kým sa striekačka nenaplní množstvom kvapaliny RAVICTI, ktoré máte podľa pokynu lekára užiť.

- Poznámka: Podľa možností použite ml veľkosť perorálnej striekačky najbližšiu (avšak nie menšiu veľkosť) k odporúčanej dávke (napríklad, ak je dávka 0,8 ml, použite 1 ml perorálnu striekačku).



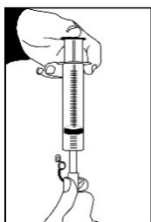
5. Poklepte po perorálnej striekačke, aby ste z nej odstránili bubliny a uistili sa, že ste ju naplnili správnym množstvom kvapaliny.



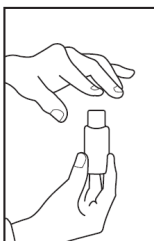
6. Prehltnite kvapalinu z perorálnej striekačky alebo pripojte perorálnu striekačku ku gastrostomickej alebo nazogastrickej sonde.



7. **Dôležitá poznámka:** Nepri dávajte do lieku, ani nepoužívajte na primiešanie do lieku RAVICTI väčšie množstvá tekutiny, ako je voda alebo ovocná šťava, keďže RAVICTI je ťažší než väčšina tekutín. Zmiešanie lieku RAVICTI s veľkým objemom tekutiny môže spôsobiť, že nedostanete celú dávku.
8. RAVICTI možno pridať do malého množstva mäkkých potravín, ako je kečup, výživa, jablkové pyré alebo tekvicové pyré.
9. Ak je objem vašej perorálnej striekačky menší, než je vaša predpísaná dávka, budete musieť zopakovať tieto kroky, aby ste si podali celú dávku. Použite jednu perorálnu striekačku na podanie všetkých dávok za jeden deň.
10. Po podaní celej dávky sa napite vody, aby v ústach nezostali zvyšky lieku, alebo prepláchnite gastrostomickú alebo nazogastrickú sondu 10 ml vody pomocou novej perorálnej striekačky. Injekčná striekačka používaná na vyprázdňovanie gastrostomickej alebo nazogastrickej trubice sa nesmie použiť na meranie dávky RAVICTI, aby sa zabránilo zavádzaniu vody do lieku.



11. Zatvorte fľašu tak, že na ňu naskrutkujete veko.



12. **Dôležitá poznámka:** Nevypľachujte perorálnu striekačku medzi jednotlivými dávkami počas dňa, pretože zavádzanie vody spôsobí rozklad RAVICTI. Ak sa RAVICTI dostane do kontaktu s vodou, kvapalina sa stane zakalenou na pohľad. Fľašu a perorálnu striekačku uchovávajte medzi jednotlivými dávkami na čistom a suchom mieste.
13. Po podaní poslednej dávky v daný deň perorálnu striekačku znehodnoťte. Nepoužívajte opakovane perorálnu striekačku na meranie dávky RAVICTI v iný deň.
14. Zvyšné nepoužité striekačky treba odložiť na použitie s ďalšou fľašou. Každú fľašu treba po 14 dňoch znehodnotiť.

Ak užijete viac RAVICTI, ako máte

Ak užijete viac tohto lieku, ako máte, povedzte to lekárovi.

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov, povedzte to lekárovi alebo ihneď choďte do nemocnice, pretože môže ísť o prejavy predávkovania alebo vysokej hladiny amoniaku.

- pocit ospalivosti, únavy, závratu alebo niekedy zmätenosti,
- bolesť hlavy,
- zmena chuti
- ťažkosti so sluchom
- pocit dezorientácie
- znížená schopnosť pamätať si
- možné zhoršenie už existujúceho neurologického ochorenia

Ak zabudnete užiť RAVICTI

Ak zabudnete užiť dávku, užite vynechanú dávku ihneď ako si na to spomeniete.

Avšak, pre dospelých: v prípade, že ďalšiu dávku máte užiť v intervale kratšom ako 2 hodiny, vynechajte zabudnutú dávku a užite vašu ďalšiu dávku ako zvyčajne.

Pre deti: v prípade, že ďalšia dávka má byť podaná v intervale kratšom ako 30 minút, vynechajte zabudnutú dávku a podajte ďalšiu dávku ako zvyčajne.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať RAVICTI

Tento liek budete musieť užívať, ako aj dodržiavať špeciálnu diétu s nízkym obsahom bielkovín, po celý život. Neprestaňte užívať RAVICTI bez toho, aby ste o tom informovali svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi: Pri tomto lieku sa môžu objaviť nasledovné vedľajšie účinky:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- nadúvanie alebo bolesť žalúdka, zápcha, hnačka, pálenie záhy, plynatosť, vracanie, nevoľnosť (nauzea), bolesť v ústach, napínanie na vracanie,
- opuch rúk alebo chodidiel, pocit únavy,
- pocit závratu, bolesť hlavy alebo tras,
- znížená alebo zvýšená chuť do jedla,
- odmietanie niektorých potravín,
- krvácanie v období medzi menštruáciami,
- akné, nezvyčajný zápach kože,
- testy potvrdzujúce zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, nerovnováha solí v krvi, nízke hladiny určitého typu bielych krviniek (lymfocyty) alebo nízke hladiny vitamínu D.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- sucho v ústach, grganie, bolesť žalúdka alebo nepríjemné pocity v žalúdku, zmeny v stolici, napr. masťná stolica, náhle nutkanie na stolicu, bolestivé vyprázdňovanie čriev, zápal úst alebo pier,
- pocity hladu, zvýšená teplota,
- návaly horúčavy,
- bolesť žľáz,
- bolesť močového mechúra,
- bolesť chrbta, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť horných alebo dolných končatín, päťová ostroha (kostný výrastok)
- vírusová infekcia čriev,

- pocit mravčenia, pocit veľkého nepokoja, ospalosť, pocit ospalivosti, ťažkosti s rečou, pocit zmätenosti, depresívne pocity, zmena vnímania chuti,
- zastavenie alebo nepravidelnosť menštruácie,
- poruchy hlasu, krvácanie z nosa, upchatý nos, bolesť v hrdle,
- vypadávanie vlasov, nadmerné potenie, svrbivé vyrážky,
- nepravidelný tlkot srdca,
- znížená funkcia štítnej žľazy,
- nárast alebo pokles telesnej hmotnosti,
- testy potvrdzujúce zvýšenú alebo zníženú hladinu draslíka v krvi,
- testy potvrdzujúce vyššie hladiny triglyceridov, lipoproteínov s nízkou hustotou alebo bielych krviniek v krvi,
- testy potvrdzujúce nezvyčajné hodnoty EKG (elektrokardiogram),
- testy potvrdzujúce dlhší protrombínový čas,
- testy potvrdzujúce nízku hladinu albumínu v krvi.

Vedľajšie účinky u detí vo veku do 2 mesiacov

Nasledujúce vedľajšie účinky sa pozorovali v klinickej štúdii zahŕňajúcej 16 pacientov vo veku do 2 mesiacov:

- hnačka, zápcha, plynatosť, reflux obsahu žalúdka, nedostatočný príjem potravy,
- vyrážka,
- znížený počet červených krviniek,
- zvýšený počet krvných doštičiek (môže viesť k tvorbe krvných zrazenín),
- zvýšená hladina pečenej enzýmov,
- znížené hladiny aminokyselín.

Vedľajšie účinky u detí vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov

- hnačka, zápcha,
- ekzém, vrúbkované nechty, vyrážka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať RAVICTI

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte RAVICTI po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Po otvorení fľaše sa liek musí použiť do 14 dní od otvorenia. Fľašu treba znehodnotiť, aj keď nie je prázdna.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo RAVICTI obsahuje

- Liečivo je glycerolfenylbutyrát.
- Každý ml kvapaliny obsahuje 1,1 g glycerolfenylbutyrátu. To zodpovedá hustote 1,1 g/ml.
- Liek neobsahuje žiadne ďalšie zložky.

Ako vyzerá RAVICTI a obsah balenia

Kvapalina je naplnená v 25 ml fľaši z číreho skla a uzatvorenej plastovým detským bezpečnostným uzáverom.

Na zaistenie správneho dávkovania lieku RAVICTI možno získať v lekárni perorálne injekčné striekačky s označením CE, ktoré majú objem zodpovedajúci dávke a sú kompatibilné so striekačkovým nadstavcom. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, aký typ injekčnej striekačky potrebujete na základe objemu predpísanej dávky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švédsko

Výrobca

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Švédsko

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.