

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

RAVICTI 1,1 g/ml peroralna tekočina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml tekočine vsebuje 1,1 g glicerilfenilbutirata. To ustreza gostoti 1,1 g/ml.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna tekočina

Prozorna, brezbarvna do blede rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RAVICTI je indicirano za uporabo kot dodatno zdravilo za dolgoročno obravnavanje bolnikov z motnjami ciklusa sečnine (UCD-urea cycle disorder), vključno s pomanjkanjem karbamoilfosfat sintetaze I (CPS-carbamoyl phosphate synthetase), ornitin karbamoiltransferaze (OTC-ornithine carbamoyltransferase), argininosukcinat sintetaze (ASS), argininosukcinat liaze (ASL), arginaze I (ARG), in pomanjkanje ornitin translokaze (sindrom hiperornitinemija-hiperamonemija-homocitrulinurija (HHH)), ki jih ni mogoče zdraviti samo s posebno dieto z malo beljakovinami in/ali dodatkom aminokislin.

Zdravilo RAVICTI se uporablja skupaj z dieto z malo beljakovinami in v nekaterih primerih skupaj s prehranskimi dodatki (npr. esencialne aminokisline, arginin, citrulin, kalorični dodatki brez beljakovin).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo RAVICTI mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem UCD.

Odmerjanje

Zdravilo RAVICTI se uporablja skupaj s posebno dieto z malo beljakovinami in v nekaterih primerih skupaj s prehranskimi dodatki (npr. esencialne aminokisline, arginin, citrulin, kalorični dodatki brez beljakovin) glede na dnevni vnos prehranskih beljakovin, ki so potrebne za pospeševanje rasti in razvoja.

Dnevni odmerek je treba individualno prilagajati glede na bolnikovo toleranco na beljakovine in potrebni dnevni vnos prehranskih beljakovin.

Zdravljenje z zdravilom RAVICTI je lahko potrebno celo življenje, če ne pride do odločitve za ortotopično presaditev jeter.

Odrasli in otroci

Priporočen odmerek za bolnike, ki še niso prejeli fenilbutirične kisline, in za bolnike, ki so prešli z natrijevega fenilbutirata ali injekcij natrijevega fenilacetata/natrijevega benzoata na zdravilo RAVICTI, se razlikujejo.

Priporočen skupni dnevni odmerek zdravila RAVICTI temelji na telesni površini in je v razponu od 4,5 ml/m²/na dan do 11,2 ml/m²/na dan (od 5,3 g/m²/na dan do 12,4 g/m²/na dan), pri čemer je treba upoštevati naslednje:

Skupni dnevni odmerek je treba razdeliti na enake količine in jih zaužiti ob vsakem obroku ali hranjenju (npr. tri- do šestkrat na dan). Vsak odmerek je treba zaokrožiti navzgor na najbližjih 0,1 ml za bolnike, stare manj kot 2 leti, in 0,5 ml za bolnike, stare 2 leti ali več.

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih, ki še niso prejeli fenilbutirata

- 8,5 ml/m²/na dan (9,4 g/m²/na dan) za bolnike s telesno površino < 1,3 m²
- 7 ml/m²/na dan (8 g/m²/na dan) za bolnike s telesno površino ≥ 1,3 m²

Začetni odmerek pri bolnikih, ki so prešli z natrijevega fenilbutirata na zdravilo RAVICTI

Bolniki, ki so prešli iz natrijevega fenilbutirata na zdravilo RAVICTI, morajo prejemati takšen odmerek zdravila RAVICTI, ki vsebuje isto količino fenilbutirične kisline. Pretvorba je naslednja:

- Skupni dnevni odmerek zdravila RAVICTI (ml) = skupni odmerek tablet natrijevega fenilbutirata (g) x 0,86
- Skupni dnevni odmerek zdravila RAVICTI (ml) = skupni odmerek praška natrijevega fenilbutirata (g) x 0,81

Začetni odmerek za bolnike, ki so prešli z injekcij natrijevega fenilacetata/natrijevega benzoata na zdravilo RAVICTI

Ko so bolniki stabilizirani in je amoniak pod nadzorom, morajo bolniki, ki so prešli z natrijevega fenilacetata/natrijevega benzoata na zdravilo RAVICTI, prejeti odmerek zdravila RAVICTI na večjega koncu razpona zdravljenja (11,2 ml/m²/dan) z merjenjem plazemskega amoniaka, ki je vodilo za nadaljnje odmerjanje.

Priporočeni načrt dnevnega odmerjanja 8,5 ml/m²/dan - 11,2 ml/m²/dan v do 24-urnem obdobju za stabilizirane bolnike, ki več nimajo hiperamonemije, je

- 1. korak: 100-% odmerek natrijevega fenilacetata/natrijevega benzoata in 50-% odmerek zdravila RAVICTI za 4–8 ur;
- 2. korak: 50-% odmerek natrijevega fenilacetata/natrijevega benzoata in 100-% zdravila RAVICTI za 4–8 ur;
- 3. korak: prekinitev uporabe natrijevega fenilacetata/natrijevega benzoata in polni odmerek zdravila RAVICTI, ki se nadaljuje v skladu z načrtom prehranjevanja za 4–8 ur.

Za podatke glede farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti v tej starostni skupini glejte poglavji 5.1 in 5.2.

Prilagoditev in nadzorovanje odmerka pri odraslih in otrocih

Dnevni odmerek je treba individualno prilagajati glede na bolnikovo ocenjeno sposobnost sinteze sečnine, v kolikor do sinteze sploh prihaja, tolerance na beljakovine in dnevni vnos prehranskih beljakovin, ki so potrebne za pospeševanje rasti in razvoja. Prehranske beljakovine vsebujejo po masi približno 16 % dušika. Če se približno 47 % prehranskega dušika izloči kot odpadna snov in se približno 70 % aplicirane 4-fenilbutirične kisline pretvori v urinski fenilacetilglutamin (U-PAGN), je začetni odmerek glicerilfenilbutirata za 24-urno obdobje 0,6 ml glicerilfenilbutirata na gram prehranskih beljakovin, zaužitih v 24 urah, ob predpostavki, da glicerilfenilbutirat pokrije ves odpadni dušik in se izloči kot fenilacetilglutamin (PAGN).

Prilagoditev na podlagi plazemskega amoniaka

Odmerek glicerilfenilbutirata je treba prilagoditi, da pri bolnikih, starih 6 let in več, raven plazemskega amoniaka na tešče ostane pod polovico zgornje meje normalne vrednosti (ULN - upper limit of normal). Pri dojenčkih in mlajših otrocih (mlajših od 6 let), kjer je težko določiti raven amoniaka na tešče zaradi pogostega hranjenja, je treba raven amoniaka ob prvi jutranji meritvi vzdrževati pod ULN.

Prilagoditev na podlagi fenilacetilglutamina v urinu

Meritve U-PAGN se lahko uporabijo pri prilagajanju odmerka glicerilfenilbutirata in ocenjevanju compliance. Vsak gram U-PAGN, ki se izloči v 24 urah, pokrije odpadni dušik, ki nastane iz 1,4 grama prehranskih beljakovin. Če izločanje U-PAGN ne zadostuje za pokritje dnevnega vnosa prehranskih beljakovin in je raven amoniaka na tešče nad priporočeno zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN), je treba odmerek glicerilfenilbutirata prilagoditi navzgor. Količina prilagoditve odmerka mora upoštevati količino prehranskih beljakovin, ki ni bila pokrita, kot je določeno za raven U-PAGN v 24 urah, in ocenjen odmerek glicerilfenilbutirata, ki je potreben na gram zaužitih prehranskih beljakovin.

Koncentracije U-PAGN pod naslednjimi ravni lahko nakazujejo na nepravilno aplikacijo zdravila in/ali pomanjkanje compliance:

- 9.000 mikrogramov (μg)/ml za bolnike, mlajše od 2 let
- 7.000 mikrogramov (μg)/ml za bolnike starosti ≥ 2 leti s telesno površino $\leq 1,3$
- 5.000 mikrogramov (μg)/ml za bolnike starosti ≥ 2 leti s telesno površino $> 1,3$

Če stopnja koncentracije U-PAGN ob posameznih meritvah pade pod te ravni, ocenite bolnikovo zmožnost jemanja zdravila in/ali učinkovitost aplikacije zdravila (npr. po cevki za hranjenje) in razmislite o zvišanju odmerka glicerilfenilbutirata pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo ustrezno, da bi dosegli optimalen nadzor ravni amoniaka (znotraj meje normalne vrednosti za bolnike, mlajše od 2 let, in na manj kot polovici ULN pri starejših bolnikih na tešče).

Prilagoditev na podlagi plazemskega fenilacetata in fenilacetilglutamina

Simptomi, kot so bruhanje, navzea, glavobol, somnolenca, zmedenost ali zaspanost, ob odsotnosti visokih koncentracij amoniaka ali druge trenutne bolezni, so lahko znaki toksičnosti fenilocetne kisline (PAA - phenylacetic acid) (glejte poglavje 4.4 Toksičnost fenilocetne kisline). Zato je lahko meritev ravni plazemske PAA in PAGN uporabna kot vodilo pri odmerjanju. Razmerje med plazemsko PAA in PAGN (obe merjeni v $\mu\text{g}/\text{ml}$) je bilo na splošno manjše kot 1 pri bolnikih brez kopičenja PAA. Pri bolnikih, pri katerih razmerje med PAA in PAGN presega 2,5, nadaljnje zvišanje odmerka glicerilfenilbutirata ne sme zvišati tvorbe PAGN, četudi so koncentracije PAA povečane zaradi nasičenosti konjugacijske reakcije. V takšnih primerih lahko zvišanje pogostosti odmerjanja posledično zniža raven plazemske PAA in razmerje med PAA in PAGN. Kadar spremenite odmerek glicerilfenilbutirata, je treba skrbno nadzirati ravni amoniaka.

Pomanjkanje N-acetilglutamat sintaze (NAGS) in CITRIN (citrulinemija tipa 2)

Varnost in učinkovitost zdravila RAVICTI pri zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem N-acetilglutamat sintaze in citrulinemijo tipa 2 nista bili dokazani.

Pediatrična populacija

Odmerjanje je enako za odrasle in pediatrične bolnike.

Pozabljeni odmerek

Vsak pozabljeni odmerek je treba vzeti, takoj ko ugotovimo, da je bil pozabljen. Vendar pa je treba pozabljeni odmerek izpustiti in nadaljevati z običajnim režimom odmerjanja, če je do naslednjega odmerka največ 2 uri pri odraslih in 30 minut pri otrocih. Za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (65 let ali več)

Klinične študije zdravila RAVICTI niso vključevale zadostnega števila preiskovancev, starih 65 let ali več, da bi lahko ugotovili, ali se odzivajo drugače kot mlajši preiskovanci. Na splošno je treba pazljivo določiti odmerek za starejšega bolnika, pri čemer je treba začeti odmerjati pri spodnji meji razpona odmerjanja zaradi večje pogostosti zmanjšane delovanja jeter, ledvic ali srca ali sočasnih bolezni ali zdravljenja z drugimi zdravili.

Okvara jeter

Ker se pretvorba PAA v PAGN odvija v jetrih, imajo lahko bolniki s hudo okvaro jeter zmanjšano sposobnost pretvorbe in višjo raven plazemske PAA kot tudi razmerje med PAA in PAGN. Zato mora biti začetni odmerek za odrasle in otroke z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter na spodnji ravni priporočenega razpona odmerjanja (4,5 ml/m²/na dan) ter ga je treba obdržati na najnižji ravni, ki je potrebna za nadzor ravni amoniaka. Razmerje med plazemsko PAA in PAGN, ki presega 2,5, lahko nakazuje nasičenost zmožnosti pretvorbe PAA v PAGN in potrebo po znižanem odmerku in/ali povečani pogostosti odmerjanja. Razmerje med plazemsko PAA in PAGN je lahko uporabno pri nadzorovanju odmerjanja. (Glejte poglavje 5.2)

Okvara ledvic

Študije pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine in okvaro ledvic niso bile opravljene; varnost glicerilfenilbutirata pri bolnikih z okvaro ledvic ni znana. Zdravilo RAVICTI je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Pri takšnih bolnikih je treba začeti in vzdrževati najmanjši odmerek, ki je potreben za nadzor ravni amoniaka v krvi.

Način uporabe

Za peroralno ali gastroenteralno uporabo.

Zdravilo RAVICTI je treba zaužiti z obroki in aplicirati neposredno v usta po peroralni brizgi. Zdravilo se ne sme dodati večje količine druge tekočine ali ga vanjo vmešati, saj je glicerilfenilbutirat težji od vode, kar lahko vodi do nepopolne aplikacije. Izvedene so bile študije kompatibilnosti (glejte poglavje 4.5). Zdravilo RAVICTI se lahko doda manjši količini jabolčne čežane, kečapa ali bučnega pireja in ga je treba porabiti v 2 urah, če je shranjeno pri sobni temperaturi (25 °C). To zdravilo se lahko meša z medicinskimi pripravki (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree in Citrulline) in ga je treba uporabiti v 2 urah, če je shranjeno pri sobni temperaturi 25 °C, ali v 24 urah, če je shranjeno v hladilniku.

Bolnikom je treba povedati, da so v lekarni na voljo peroralne brizge z oznako CE, ki so ustrezne velikosti za predpisani odmerek in združljive z vdanim vložkom z brizgo v steklenici (glejte poglavje 6.6.).

Steklenico z zdravilom RAVICTI je treba odpreti tako, da se zamašek potisne navzdol in obrne v levo. Konica peroralne brizge se vstavi v vložek z brizgo in steklenica se obrne z glavo navzdol, pri čemer je brizga še vedno vstavljena. Nato se peroralna brizga napolni, tako da se bat vleče nazaj, dokler se peroralna brizga ne napolni s predpisano količino zdravila. Treba je potrkati po peroralni brizgi, da se odstranijo zračni mehurčki, in se prepričati, da je v njej pravilna količina tekočine. Tekočina iz peroralne brizge se lahko pogoltne ali pa se peroralna brizga namesti na gastrostomo ali nazogastrično sondo. Isto peroralno brizgo je treba uporabiti za vse dnevne odmerke. Pomembno je zagotoviti, da peroralna brizga med odmernimi intervali ostane čista in suha. Med dnevnimi odmerki se peroralne brizge ne sme spirati, saj prisotnost vode povzroči razgradnjo glicerilfenilbutirata. Po uporabi je treba steklenico tesno zapreti. Po zadnjem dnevnem odmerku je treba peroralno brizgo zavreči.

Zdravilo RAVICTI se lahko aplicira tudi s pomočjo nazogastrične sonde ali gastrostome iz medicinskega silikona z oznako CE, pri tistih bolnikih, ki zdravila niso sposobni zaužiti peroralno.

Za dodatne informacije glede načina odmerjanja in študij kompatibilnosti /stabilnosti med uporabo glejte poglavje 6.6.

Priprava za aplikacijo preko nazogastrične sonde ali gastrostome

Študije *in vitro*, ki so ocenjevale odstotek izkoriščenega skupnega odmerka, ki je bil apliciran preko nazogastrične sonde, nazojejunalne sonde ali gastrostome, so pokazale, da je bil odstotek izkoriščenega odmerka > 99 % za odmerke $\geq$ 1 ml in približno 70 % za odmerek 0,5 ml. Bolniki, ki lahko pogoltnejo tekočino, morajo zaužiti zdravilo RAVICTI peroralno, to velja tudi za bolnike z nazogastrično sondo in/ali gastrostomo. Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tekočine, se lahko

uporabi nazogastrično sondo ali gastrostomo za aplikacijo zdravila RAVICTI po naslednjem postopku:

- Treba je uporabiti peroralno brizgo za odvzem predpisanega odmerka zdravila RAVICTI iz steklenice.
- Vrh/konico peroralne brizge je treba namestiti na vrh/konico gastrostome/nazogastrične sonde.
- Z uporabo bata peroralne brizge je treba aplicirati zdravilo RAVICTI v sondo.
- Po aplikaciji je treba enkrat splakniti sondo z 10 ml vode ali medicinskega pripravka in pustiti, da tekočina odteče.

Apliciranje odmerka 0,5 ml ali manj preko nazogastrične sonde, gastrostome ali nazojejunalne sonde ni priporočljivo zaradi nizkega odstotka izkoriščenega zdravila pri takem odmerjanju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino.
- Zdravljenje akutne hiperamoniemije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tudi v času zdravljenja z glicerilfenilbutiratom se pri določenem deležu bolnikov lahko pojavi akutna hiperamoniemija, vključno z hiperamoniemično encefalopatijo.

Zmanjšana absorpcija fenilbutirata pri pankreatični insuficienci ali črevesni malabsorpciji

Eksokrini encimi trebušne slinavke hidrolizirajo glicerilfenilbutirat v tankem črevesu in ločijo aktivno molekulo, fenilbutirat, od glicerola. Ta proces omogoča, da se fenilbutirat absorbira v obtok. Majhno število ali odsotnost encimov trebušne slinavke ali črevesna bolezen, ki povzroči malabsorpcijo maščob, lahko vodi do znižane ali odsotne prebave glicerilfenilbutirata in/ali absorpcijo fenilbutirata kakor tudi do zmanjšane nadzora nad ravno plazemskega amoniaka. Ravni amoniaka je treba pri bolnikih s pankreatično insuficienco ali črevesno malabsorpcijo skrbno spremljati.

Nevrotoksičnost

O reverzibilnih kliničnih manifestacijah, ki so značilne za nevrotoksičnost (npr. slabost, bruhanje, somnolenca), so poročali v povezavi z ravnmi fenilbutirata v razponu od 499–1.285 µg/ml pri bolnikih z rakom, ki so prejeli PAA intravensko. Čeprav te manifestacije niso bile opažene v kliničnih preskušanjih, ki so vključevala bolnike z UCD, je treba pri bolnikih (zlasti pri otrocih < 2 meseca) z nepojasnjeno somnolenco, zmedenostjo, slabostjo in letargijo, pri katerih je raven amoniaka normalna ali nizka, posumiti na visoke ravni PAA.

Če so simptomi, kot so bruhanje, slabost, glavobol, somnolenca, zmedenost ali zaspanost, prisotni ob odsotnosti visokih ravni amoniaka ali drugih trenutnih bolezni, izmerite plazemsko PAA in plazemsko pretvorbo PAA v PAGN; treba je razmisliti o znižanju odmerka glicerilfenilbutirata oziroma povečanju pogostnosti odmerjanja, če raven PAA preseže 500 µg/ml in razmerje med PAA in PAGN preseže 2,5.

Nadzorovanje bolnika in laboratorijske preiskave

Dnevni odmerek je treba individualno prilagajati glede na bolnikovo ocenjeno sposobnost sinteze sečnine, če do sinteze sečnine sploh prihaja, tolerance na beljakovine in dnevni vnos prehranskih beljakovin, ki so potrebne za pospeševanje rasti in razvoja. Morda bo potrebno jemanje dodatnih aminokislinskih pripravkov za vzdrževanje esencialnih aminokislin in aminokislin z razvejano verigo v normalnem razponu. Nadaljnje prilagoditve lahko temeljijo na plazemskem amoniaku, glutaminu, U-PAGN in/ali plazemski PAA in PAGN kot tudi na razmerju med plazemsko PAA in PAGN (glejte poglavje 4.2).

Potencial vpliva drugih zdravil na amoniak

Kortikosteroidi

Uporaba kortikosteroidov lahko povzroči razgradnjo beljakovin v telesu in zviša ravni plazemskega amoniaka. Skrbno opazujte ravni amoniaka, kadar se kortikosteroidi in glicerilfenilbutirat uporabljajo sočasno.

Valprojska kislina in haloperidol

Valprojska kislina in haloperidol lahko sprožita hiperamoniemijo. Natančno spremljajte ravni amoniaka, kadar je treba uporabljati valprojsko kislino ali haloperidol pri bolnikih z UCD.

Probenecid

Probenecid lahko zavira ledvično izločanje presnovkov glicerilfenilbutirata, vključno s PAGN.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.6)

Nosečnost

Zdravilo RAVICTI se ne sme uporabljati v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z glicerilfenilbutiratom, glejte poglavje 4.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da zavirajo lipazo, je treba dajati previdno ob upoštevanju, da se glicerilfenilbutirat v prebavilih hidrolizira z lipazo v fenilbutirično kislino in glicerol. To je lahko povezano s povečanim tveganjem medsebojnih delovanj z zdravili, ki so zaviralci lipaze, in lipazo, ki se uporablja pri zdravljenju z nadomeščanjem pankreatičnih encimov.

Potencialnega učinka na izoencim CYP2D6 ni možno izključiti in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki so substrati CYP2D6, je potrebna previdnost.

Glicerilfenilbutirat in/ali njegova presnovka, PAA in PBA, so znani kot šibki induktorji encima CYP3A4 v pogojih *in vivo*. Izpostavljenost *in vivo* glicerilfenilbutiratu je povzročila zmanjšano sistemsko izpostavljenost midazolamu za približno 32 % in zvišano izpostavljenost 1-hidroksi presnovku midazolama, kar nakazuje na to, da odmerjanje glicerilfenilbutirata v stanju dinamičnega ravnovesja povzroči indukcijo encima CYP3A4. Obstaja potencial za medsebojno delovanje glicerilfenilbutirata kot induktorja CYP3A4 in tistih zdravil, ki se pretežno presnavljajo po poti CYP3A4. Zato se po sočasni aplikaciji glicerilfenilbutirata terapevtski učinki in/ali ravni presnovkov zdravila, vključno z nekaterimi peroralnimi kontraceptivi, ki so substrati za ta encim, lahko znižajo in njihov polni učinek ni zagotovljen.

Druga zdravila, kot so kortikosteroidi, valprojska kislina, haloperidol in probenecid lahko potencialno vplivajo na ravni amoniaka; glejte poglavje 4.4.

Preučevali so učinek glicerilfenilbutirata na izoencim citokroma P450 (CYP) 2C9 in možnost medsebojnega delovanja s celekoksibom pri ljudeh; kakršnih koli dokazov za medsebojno delovanje niso opazili.

Učinkov glicerilfenilbutirata na druge izoencime CYP pri ljudeh niso raziskovali, zato jih ni možno izključiti.

Študije o združljivosti so pokazale kemično in fizično stabilnost glicerilfenilbutirata z naslednjimi živili in prehranskimi dopolnili: jabolčna čežana, kečap, bučni pire in pet medicinskih pripravkov (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree in Citrulline), ki jih običajno uživajo bolniki z UCD (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo RAVICTI je treba pri ženskah v rodni dobi uporabljati sočasno z učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Podatki o uporabi glicerilfenilbutirata pri nosečnicah so omejeni.

Glicerilfenilbutirata ne smete uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z glicerilfenilbutiratom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se fenilbutirat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z glicerilfenilbutiratom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Glicerilfenilbutirat ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganah obeh spolov (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo RAVICTI lahko ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko zdravljenje z glicerilfenilbutiratom lahko povzroči omotico ali glavobole (glejte poglavje 4.8). Bolniki naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ti neželeni učinki ne prenehajo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Ocena neželenih učinkov je temeljila na izpostavljenosti 114 bolnikov z UCD (65 odraslih in 49 otrok, starih od 2 mesecev do 17 let) s pomanjkanjem CPS, OTC, ASS, ASL, ARG ali s HHH v 4 kratkoročnih in 3 dolgoročnih kliničnih študijah, v katerih je 90 bolnikov zaključilo 12-mesečno obdobje (mediana izpostavljenost = 51 tednov).

Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, driska in/ali glavobol; te reakcije običajno izginejo v nekaj dneh, tudi če se zdravljenje nadaljuje. Najpogostejši neželeni učinki (> 5 %) v času zdravljenja s fenilbutiratom so bili driska, flatulenca in glavobol (8,8 % vsak), zmanjšan apetit (7,0 %), bruhanje (6,1 %) in utrujenost, slabost in nenavaden telesni vonj (5,3 % vsak).

Dodatne neželene učinke so ocenili v klinični študiji, v katero je bilo vključenih 16 bolnikov z UCD, starih manj kot 2 meseca. Mediana izpostavljenosti je bila 10 mesecev (razpon 2 meseca do 20 mesecev).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$

do <1/1.000), zelo redki (<1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V spodnji preglednici so v razvrstitvah pogostosti neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vsak neželeni učinek, ki se je pojavil pri enem bolniku, se šteje kot občasen. Zaradi redkosti populacije z UCD in majhne podatkovne baze o varnosti zdravila v populaciji (N=114) pogostnost redkih in zelo redkih neželenih učinkov ni znana.

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Virusna okužba prebavil
Bolezni endokrinega sistema	Občasni	Hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Zmanjšan apetit, povečan apetit
	Občasni	Hipoalbuminemija, hipokaliemija
Psihiatrične motnje	Pogosti	Odklanjanje hrane
Bolezni živčevja	Pogosti	Omotica, glavobol, tremor
	Občasni	Disgevzija, letargija, parestezija, psihomotorična hiperaktivnost, somnolenca, motnje govora
	Občasni	Stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje
Srčne bolezni	Občasni	Ventrikularna aritmija
Žilne bolezni	Občasni	Vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni	Disfonija, epistaksa, zamašenost nosu, bolečine v žrelu, draženje grla
Bolezni prebavil	Pogosti	Flatulenca, driska, bruhanje, slabost, bolečina v trebuhu, dispepsija, napet trebuh, zaprtje, nelagodje v ustih, bljuvanje
	Občasni	Nelagodje v trebuhu, nenormalno blato, suha usta, kolcanje, urgentno odvajanje blata, bolečine v zgornjem in/ali spodnjem delu trebuha, boleče odvajanje blata, steatoreja, stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	Bolečine v žolčniku
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Nenavaden telesni vonj, akne
	Občasni	Alopecija, hiperhidroza, pruritični izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	Bolečine v hrbtu, otekanje sklepov, krči mišic, bolečina v okončinah, plantarni fasciitis
Bolezni sečil	Občasni	Bolečine v sečnem mehurju
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	Metroragija
	Občasni	Izostanek menstruacije, neredna menstruacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Utrujenost, periferni edem
	Občasni	Lakota, pireksija
Preiskave	Pogosti	Povečana vrednost aspartat aminotransferaze, povečana vrednost alanin aminotransferaze, zvečana anionska vrzel, zmanjšanje števila limfocitov, znižane vrednosti vitamina D

	Občasni	Povečana vsebnost kalija v krvi, zvišane vrednosti trigliceridov v krvi, nenormalen elektrokardiogram, zvišane vrednosti lipoproteinov majhne gostote, podaljšan protrombinski čas, povečano število levkocitov, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase
--	---------	--

Pediatrična populacija

Neželeni učinki, ki so bili prisotni pri več otrocih kot odraslih v času dolgotrajnega zdravljenja z glicerilfenilbutiratom, so vključevali bolečine v zgornjem delu trebuha (3 od 49 pediatričnih bolnikov [6,1 %] v primerjavi z 1 od 51 odraslih [2,0 %] in zvečano anionsko vrzel (2 od 49 pediatričnih bolnikov [4,1 %] v primerjavi z 0 od 51 odraslih [0 %]).

Poleg dolgoročne (24-mesečne), nenadzorovane, odprte klinične študije so varnost zdravila RAVICTI ocenili pri 16 bolnikih z UCD, starih manj kot 2 meseca, in pri 10 pediatričnih bolnikih z UCD, starih 2 meseca do manj kot 2 leti. Mediana izpostavljenost je bila 10 mesecev (razpon 2 do 20 mesecev), medtem ko je bila mediana izpostavljenost za starost od 2 mesecev do manj kot 2 leti 9 mesecev (razpon 0,2 do 20,3 mesecev). Neželeni učinki zdravila so povzeti spodaj.

Preglednica 2. Seznam neželenih učinkov pri bolnikih, starih manj kot 2 meseca

Organski sistem Prednostni izraz	Skupaj (N = 16)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	2 (12,5 %)
Anemija	1 (6,3 %)
Trombocitoza	1 (6,3 %)
Presnovne in prehranske motnje	1 (6,3 %)
Hipofagija	1 (6,3 %)
Bolezni prebavil	3 (18,8 %)
Driska	2 (12,5 %)
Konstipacija	1 (6,3 %)
Flatulenca	1 (6,3 %)
Gastroezofagealna refluksna bolezen	1 (6,3 %)
Bolezni kože in podkožja	3 (18,8 %)
Izpuščaj	3 (18,8 %)
Preiskave	4 (25 %)
Zmanjšana raven aminokisline	1 (6,3 %)
Zvišana raven gama-glutamyltransferaze	1 (6,3 %)
Zvišana raven jetnega encima	1 (6,3 %)
Zvišana raven transaminaz	1 (6,3 %)

Preglednica 3. Seznam neželenih učinkov pri bolnikih, starih 2 meseca do manj kot 2 leti

Organski sistem Prednostni izraz	Skupaj (N=10)
Bolezni prebavil	2 (20 %)
Konstipacija	1 (10 %)
Driska	1 (10 %)
Bolezni kože in podkožja	2 (20 %)
Ekcem	1 (10 %)
Brazdanje nohtov	1 (10 %)
Izpuščaj	1 (10 %)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

PAA, aktivni presnovek glicerilfenilbutirata, je povezan z znaki in simptomi nevrotoksičnosti (glejte poglavje 4.4) in se lahko nakopiči pri bolnikih, ki zaužijejo prevelik odmerek zdravila. V primeru prevelikega odmerka prekinite zdravljenje z zdravilom in opazujete bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX09

Mehanizem delovanja

Glicerilfenilbutirat je zdravilo, ki veže nase dušik. Je triglicerid, ki vsebuje 3 molekule PBA, ki so vezane na osnovo glicerola.

Motnje ciklusa sečnine so dedne okvare encimov ali prenašalcev, ki so potrebni za sintezo sečnine iz amoniaka (NH_3 , NH_4^+). Odsotnost teh encimov ali prenašalcev povzroči kopičenje toksičnih ravni amoniaka v krvi in možganih bolnikov. Glicerilfenilbutirat se hidrolizira s pomočjo pankreatičnih lipaz v PBA, ki se pretvori z beta oksidacijo v PAA, aktivno molekulo glicerilfenilbutirata. PAA konjugira z glutaminom (ki vsebuje 2 molekuli dušika) preko acetilacije v jetrih in ledvicah in tvori PAGN, ki se izloča skozi ledvice. Na molarni osnovi PAGN, tako kot sečnina, vsebuje 2 mola dušika in predstavlja alternativni vehikel za izločanje odpadnega dušika.

Farmakodinamični učinki

Farmakološki učinki

Analiza združenih podatkov iz študij, kjer so bolniki prešli z natrijevega fenilbutirata na glicerilfenilbutirat, je bila površina pod krivuljo plazemskih koncentracij amoniaka ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) 774,11 [(mikromol/l)*h] med zdravljenjem z glicerilfenilbutiratom in 991,19 med zdravljenjem z natrijevim fenilbutiratom ($n = 80$, razmerje geometričnih sredin 0,84; 95-odstotni interval zaupanja 0,740, 0,949).

Elektrofiziologija srca

Učinek večkratnih odmerkov glicerilfenilbutirata 13,2 g/na dan in 19,8 g/na dan (približno 69 % in 104 % največjega priporočenega dnevnega odmerka) na interval QTc, so ocenjevali v randomizirani navzkrižni študiji s štirimi terapevtskimi kraki, nadzorovani s placebom in zdravilno učinkovino (moksafloksacin 400 mg) pri 57 zdravih preiskovancih. Zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za največji, s placebom prilagojeni in za izhodiščno vrednost korigirani QTc, ki temelji na individualni korekcijski metodi (QTcI) za glicerilfenilbutirat, je bila pod 10 ms, kar kaže na to, da glicerilfenilbutirat ni imel učinka na podaljšanje intervala QT/QTc. Občutljivost analize je bila potrjena s pomembnim podaljšanjem intervala QTc pri uporabi pozitivne kontrole, moksifloksacina.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije pri odraslih z UCD

Z zdravilno učinkovino kontrolirana, 4-tedenska, slepa, navzkrižna študija neinferiornosti (Študija 1)

Randomizirana, dvojno slepa, z aktivno učinkovino kontrolirana, navzkrižna študija neinferiornosti (Študija 1) je primerjala enake odmerke glicerilfenilbutirata z natrijevim fenilbutiratom z ocenjevanjem koncentracij amoniaka v krvi v 24 urah pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine, ki so bili zdravljeni z natrijevim fenilbutiratom pred vključitvijo v skupino za nadzorovanje njihove motnje ciklusa sečnine. Bolniki so morali imeti potrjeno diagnozo motnje ciklusa sečnine, ki vključuje pomanjkanje CPS, OTC ali ASS, potrjene z encimskimi, biokemičnimi ali genetskimi preiskavami. Ob vključitvi bolniki niso smeli imeti klinično potrjene hiperamoniemije in niso smeli jemati zdravil, ki zvišujejo raven amoniaka (npr. valproat), pospešujejo razgradnjo beljakovin (npr. kortikosteroidi) ali pomembno vplivajo na ledvični očistek (npr. probenecid).

Glicerilfenilbutirat ni bil slabši kot natrijev fenilbutirat glede na površino pod krivuljo plazemskih koncentracij amoniaka v 24 urah. V tej analizi je bilo ocenjenih štiriinštirideset bolnikov. Povprečna vrednost AUC (0-24) za amoniak v venski krvi pri odmerjanju v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 866 mikromol/l*h pri uporabi glicerilfenilbutirata in pri uporabi 977 mikromol/l*h natrijevega fenilbutirata (n = 44, razmerje geometričnih sredin 0,91; 95-odstotni interval zaupanja 0,799, 1,034).

Skladno s plazemsko koncentracijo amoniaka so bile ravni glutamina v krvi nižje v času zdravljenja z glicerilfenilbutiratom v primerjavi z natrijevim fenilbutiratom v vsakem terapevtskem kraku navzkrižne študije (upad za $44,3 \pm 154,43$ mikromol/l po aplikaciji glicerilfenilbutirata v primerjavi z natrijevim fenilbutiratom; p = 0,064, parni t-test; p = 0,048, Wilcoxonov preizkus predznačenih rangov).

Odprta nenadzorovana podaljšana študija pri odraslih

Dolgoročna (12-mesečna), nenadzorovana, odprta študija (Študija 2) je bila izvedena za ocenjevanje mesečnega nadzora koncentracij amoniaka in hiperamoniemične krize v obdobju 12 mesecev. Skupno 51 odraslih bolnikov s pomanjkanjem CPS, OTC, ASS, ASL, ARG in HHH je bilo vključenih v študijo in vsi razen 6 bolnikov so prešli iz natrijevega fenilbutirata na enakovredne odmerke glicerilfenilbutirata. Ravni amoniaka v krvi so spremljali mesečno. Povprečne ravni amoniaka v krvi na tešče pri odraslih v 2. študiji so bile znotraj normalnih vrednosti v času dolgoročnega zdravljenja z glicerilfenilbutiratom (razpon: 6–30 mikromol/l). Od 51 odraslih bolnikov, ki so sodelovali v Študiji 2, je 7 bolnikov (14 %) poročalo o skupno 10 hiperamoniemičnih krizah v času zdravljenja z glicerilfenilbutiratom, v primerjavi z 9 bolniki (18 %), ki so poročali o skupno 15 krizah pri zdravljenju z natrijevim fenilbutiratom v obdobju 12 mesecev pred vključitvijo v študijo.

Pediatrična populacija

Klinične študije pri otrocih z motnjami ciklusa sečnine

Učinkovitost glicerilfenilbutirata pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 mesecev do 17 let z okvarami OTC, ASS, ASL in ARG so ocenjevali v dveh odprtih študijah prehoda s fiksnim zaporedjem, ki sta primerjali natrijev fenilbutirat z enakovrednimi odmerki glicerilfenilbutirata (Študija 3 in 4). Študija 3 je trajala 14 dni, Študija 4 pa 10 dni.

Glicerilfenilbutirat ni bil slabši kot natrijev fenilbutirat glede na nadzor amoniaka v obeh študijah s pediatrično populacijo. V analizi združenih podatkov iz kratkoročnih študij pri otrocih (3. študija in 4. študija) je bila plazemska koncentracija amoniaka pomembno nižja po prehodu na glicerilfenilbutirat; površina pod krivuljo plazemskih koncentracij amoniaka (AUC_{0-24h}) je bila 626,79 [(mikromol/l)*h] med zdravljenjem z glicerilfenilbutiratom in 871,72 med zdravljenjem natrijevim fenilbutiratom (n = 26, razmerje geometričnih sredin 0,79; 95-odstotni intervali zaupanja 0,647, 0,955).

Srednje vrednosti glutamina v krvi so bile prav tako statistično neznačilno nižje po zdravljenju z glicerilfenilbutiratom v primerjavi z natrijevim fenilbutiratom - za $-45,2 \pm 142,94$ mikromol/l (p = 0,135, parni t-test; p = 0,114, Wilcoxonov preizkus predznačenih rangov).

Odprte, nenadzorovane podaljšane pediatrične študije

Za ocenjevanje mesečnega nadzora ravni amoniaka in hiperamoniemične krize v obdobju 12 mesecev so bile v treh študijah opravljene dolgoročne (12-mesečne), nenadzorovane, odprte študije (Študija 2, ki je vključevala tudi odrasle, ter podaljška Študij 3 in 4). Skupno 49 otrok, starih od 2 meseca do

17 let, z okvarami OTC, ASS, ASL in ARG je bilo vključenih v študije in vsi razen enega so prešli z natrijevega fenilbutirata na glicerilfenilbutirat. Povprečne ravni amoniaka v krvi na tešče so bile znotraj normalnih vrednosti v času dolgoročnega zdravljenja z glicerilfenilbutiratom (razpon: 17–25 mikromol/l). Od 49 otrok, ki so sodelovali v teh podaljšanih študijah, je 12 bolnikov (25 %) poročalo o skupno 17 hiperamoniemičnih krizah v času zdravljenja z glicerilfenilbutiratom, v primerjavi z 21 bolniki (43 %), ki so poročali o skupno 38 krizah pri zdravljenju z natrijevim fenilbutiratom v obdobju 12 mesecev pred vključitvijo v študijo.

Izvedena je bila odprta dolgoročna študija (Študija 5) za ocenitev nadzora ravni amoniaka pri pediatričnih bolnikih z UCD. V to študijo je bilo vključenih skupaj 45 pediatričnih bolnikov z UCD, starih od 1 do 17 let, ki so končali Študijo 2 in varnostna podaljška Študij 3 in 4. Sodelovanje v študiji je trajalo od 0,2 do 5,9 leta. Ravni amoniaka v venski krvi so spremljali vsaj vsakih 6 mesecev. Povprečne vrednosti amoniaka v venski krvi pri pediatričnih bolnikih v Študiji 5 so bile med dolgoročnim (24-mesečnim) zdravljenjem z glicerilfenilbutiratom znotraj normalnih mej (razpon: 15–25 mikromolov/l). Od 45 pediatričnih bolnikov, ki so sodelovali v odprtem zdravljenju z glicerilfenilbutiratom, je 11 bolnikov (24 %) poročalo o skupaj 22 hiperamoniemičnih krizah.

V dodatni dolgoročni (24-mesečni), nenadzorovani, odprti klinični študiji so varnost zdravila RAVICTI ocenili pri 16 bolnikih z UCD, starih manj kot 2 meseca, in pri 10 pediatričnih bolnikih z UCD, starih 2 meseca do manj kot 2 leti.

Študija pri otrocih, starih manj kot 2 meseca

V dolgoročni (24-mesečni) nenadzorovani, odprti študiji je skupaj sodelovalo 16 pediatričnih bolnikov z UCD, starih manj kot 2 meseca. 10 od teh bolnikov je z natrijevega fenilbutirata prešlo na zdravilo RAVICTI. Trije bolniki predhodno še niso bili zdravljeni, pri treh dodatnih bolnikih pa so postopoma prekinjali intravensko dajanje natrijevega benzoata in natrijevega fenilacetata, medtem ko so uvažali zdravilo RAVICTI. Vsi bolniki so v 3 dneh uspešno prešli na zdravilo RAVICTI, pri čemer so uspešen prehod opredelili kot stanje brez znakov in simptomov hiperamonemije in vrednostni amoniaka v venski krvi pod 100 mikromolov/l. Povprečne normalizirane vrednosti amoniaka v venski krvi pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 2 meseca, so bile znotraj normalnih mej med dolgoročnim zdravljenjem z glicerilfenilbutiratom (razpon: 35 do 94 mikromolov/l).

O hiperamonemiji so poročali pri 5 (50 %) preizkušancih, starih < 1 mesec (vsi resni, a ne smrtni) in pri 1 preizkušancu (16,7 %), starem 1–2 meseca (neresen), kar je skladno z bolj resno obliko bolezni, diagnosticirano v neonatalnem obdobju. Pri 4 od 5 preizkušancev, starih < 1 mesec, so možni dejavniki tveganja vključevali infekcijske sprožilce, hiperamoniemične krize ob izhodišču in izpušчени odmerki. Za druga 2 preizkušanca niso poročali o dejavniku sproženja ali izpuščenemu odmerku (1 starosti < 1 mesec, 1 starosti 1–2 meseca). Odmerek so prilagodili pri 3 preizkušancih, starih < 1 mesec.

Študija pri otrocih, starih 2 meseca do manj kot 2 leti

Skupaj 10 pediatričnih bolnikov z UCD, starih 2 meseca do manj kot 2 leti, je sodelovalo v dolgoročni (24-mesečni), nenadzorovani, odprti študiji. 6 od teh bolnikov je z natrijevega fenilbutirata prešlo na zdravilo RAVICTI in 1 bolnik je prešel z natrijevega fenilbutirata in natrijevega benzoata. Dva bolnika predhodno še nista bila zdravljeni, pri enem dodatnem bolniku pa so postopoma prekinjali intravensko dajanje natrijevega benzoata in natrijevega fenilacetata, medtem ko so uvažali zdravilo RAVICTI.

Devet bolnikov je v 4 dneh uspešno prešlo na zdravilo RAVICTI, temu obdobju je sledilo 3-dnevno opazovanje, ki je skupaj trajalo 7 dni, pri čemer so uspešen prehod opredelili kot stanje brez znakov in simptomov hiperamonemije in vrednosti amoniaka v venski krvi pod 100 mikromolov/l. Pri enem dodatnem bolniku se je 3. dan odmerjanja razvila hiperamoniemija in 4. dan je prišlo do kirurških zapletov (perforacija črevesja in peritonitis) po namestitvi jejunalne sonde. Na 6. dan se je pri tem bolniku razvila hiperamoniemična kriza, nato pa je umrl za sepsa zaradi peritonitisa, nepovezano z zdravilom. Čeprav sta imela dva bolnika vrednosti amoniaka na 7. dan 150 mikromolov/l oz. 111 mikromolov/l, se niso pri nobenem pojavili znaki in simptomi hiperamoniemija.

Pri treh bolnikih so poročali o skupaj 7 hiperamoniemičnih krizah, opredeljenih kot znaki in simptomi, skladni s hiperamoniemijo (kot so pogosto bruhanje, navzea, glavobol, letargičnost, razdražljivost, bojevitost in/ali somnolenca), povezani z visokimi ravnmi amoniaka v venski krvi, zaradi katerih je bila potrebna zdravniška intervencija. Hiperamoniemične krize so se pojavile po bruhanju, okužbi zgornjih dihal, gastroenteritisu, zmanjšanem kaloričnemu vnosu ali pa pred tem ni bilo opredeljenih dogodkov (3 dogodki). Pri enem dodatnem bolniku so opazili eno raven amoniaka v venski krvi, ki je bila višja od 100 mikromolov/l in ni bila povezana s hiperamoniemično krizo.

Neželeni učinki so povzeti v poglavju 4.8.

Ni verjetno, da bi po zdravljenju prišlo do izboljšanja obstoječih nevroloških motenj, pri nekaterih bolnikih se lahko slabšanje nevroloških stanj tudi nadaljuje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo RAVICTI je predzdravilo PBA. Po peroralnem zaužitju se PBA sprosti z osnove glicerola v prebavni trakt s pomočjo pankreatične lipaze. PBA, ki nastane iz glicerilfenilbutirata, se nadalje pretvori v PAA z β -oksidacijo.

Pri zdravih odraslih preiskovancih na tešče, ki prejema enkratni peroralni odmerek 2,9 ml/m² glicerilfenilbutirata, so bile najvišje vrednosti koncentracij PBA, PAA in PAGN dosežene po 2, 4 oz. 4 urah. Po aplikaciji enkratnega odmerka glicerilfenilbutirata so bile plazemske koncentracije PBA količinsko določljive pri 15 od 22 udeležencev v prvem vzorcu, odvzetem po odmerku (0,25 h). Srednje vrednosti najvišje koncentracije (C_{max}) za PBA, PAA in PAGN so bile 37,0 mikrogramov/ml, 14,9 mikrogramov/ml in 30,2 mikrogramov/ml. Pri zdravih preiskovancih intaktnega glicerilfenilbutirata v plazmi niso odkrili.

Pri zdravih preiskovancih se je sistemska izpostavljenost PAA, PBA in PAGN zvišala odvisno od velikosti odmerka. Po prejetju 4 ml glicerilfenilbutirata 3 dni zapored (3-krat na dan) sta bili srednji vrednosti C_{max} in AUC 66 $\mu\text{g/ml}$ in 930 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za PBA ter 28 mikrogramov /ml in 942 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za PAA. V isti študiji je bila po prejetju 6 ml glicerilfenilbutirata 3 dni zapored povprečna vrednost C_{max} in AUC 100 $\mu\text{g/ml}$ in 1.400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za PBA ter 65 mikrogramov/ml in 2.064 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za PAA.

Pri odraslih z UCD, ki so prejeli večkratne odmerke glicerilfenilbutirata, se je najvišja vrednost plazemske koncentracije ob stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max, ss}$) PBA, PAA in PAGN pojavila po 8, 12 in 10 urah po prvem dnevnem odmerku. Intaktnega glicerilfenilbutirata v plazmi bolnikov z UCD niso odkrili.

Farmakokinetično modeliranje in simulacije odmerkov v populaciji nakazujeta, da PBA vstopi v krvni obtok približno 70–75 % počasneje, kadar je peroralno zaužit kot glicerilfenilbutirat, v primerjavi z natrijevim fenilbutiratom. Prav tako kaže na to, da je telesna površina najpomembnejša sospremenljivka, ki pojasnjuje variabilnost očistka PAA.

Porazdelitev

In vitro je stopnja vezave na beljakovine v plazmi za presnovke, označene s ¹⁴C, od 80,6 % do 98,0 % za PBA (preko 1–250 mikrogramov/ml) in od 37,1 % do 65,6 % za PAA (preko 5–500 mikrogramov/ml). Vezava PAGN na beljakovine je bila med 7 % in 12 %, pri čemer ni bilo opaženih koncentracijskih učinkov.

Biotransformacija

Po peroralni aplikaciji pankreatične lipaze hidrolizirajo glicerilfenilbutirat in sprostijo PBA. PBA se pretvori v PAA z β -oksidacijo, nato konjugira z glutaminom v jetrih in ledvicah prek encima

fenilacetil KoA: L-glutamin-N-acetiltransferaza, pri čemer nastane PAGN. PAGN se nato izloči z urinom.

Zasičenost konjugacije PAA in glutamina za tvorbo PAGN je bila nakazana s povišanim razmerjem med plazemsko PAA in PAGN z večjim odmerkom in naraščajočo resnostjo okvare jeter.

Pri zdravih preiskovancih je bilo po aplikaciji 4 ml, 6 ml in 9 ml trikrat na dan razmerje med srednjimi vrednostmi AUC_{0-23h} PAA in PAGN 1, 1,25 in 1,6. V ločeni študiji pri bolnikih z okvaro jeter (Child-Pugh razred B in C) so bila razmerja med srednjimi vrednostmi PAA in PAGN med vsemi bolniki z odmerki 6 ml in 9 ml dvakrat na dan od 0,96 do 1,28 in pri bolnikih z odmerkom 9 ml dvakrat na dan od 1,18 do 3,19.

V študijah *in vitro* je bila specifična aktivnost lipaz za glicerilfenilbutirat opažena v naslednjem padajočem vrstnem redu: pankreatična trigliceridna lipaza, karboksil ester lipaza in lipaze trebušne slinavke PLRP2 (*pancreatic lipase-related protein 2*). Glicerilfenilbutirat je bil hidroliziran *in vitro* z esterazami v človeški plazmi. V tej študijah *in vitro* popolno izginotje glicerilfenilbutirata ni ustvarilo molarne ekvivalentne količine PBA, kar nakazuje na tvorbo mono- ali bis estrnih presnovkov. Vendar pa tvorbe mono- ali bis estrov niso proučevali pri ljudeh.

Izločanje

Povprečni odstotek (SD) apliciranega PBA, ki se izloči kot PAGN, je bil približno 68,9 % (17,2) pri odraslih in 66,4 % (23,9) pri otrocih z UCD v stanju dinamičnega ravnovesja. PAA in PBA sta predstavljala manj zastopane presnovke v urinu, vsak < 1 % apliciranega odmerka PBA.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

V študiji z bolniki s klinično dekompenzirano cirozo in jetrno encefalopatijo (Child-Pugh razred B in C), je bila povprečna vrednost C_{max} pri PAA 144 µg/ml (razpon: 14–358 µg/ml) po dnevnem odmerku 6 ml glicerilfenilbutirata dvakrat na dan, medtem ko je bila povprečna vrednost C_{max} PAA 292 µg/ml (razpon: 57–655 µg/ml) po dnevnem odmerku 9 ml glicerilfenilbutirata dvakrat na dan. Razmerje med povprečnimi vrednostmi PAA in PAGN med vsemi bolniki z odmerkom 6 ml dvakrat na dan je bilo od 0,96 do 1,28, pri bolnikih z odmerkom 9 ml dvakrat na dan pa od 1,18 do 3,19. Po večkratnih odmerkih je bila koncentracija PAA > 200 µg/l povezana z razmerjem med plazemsko koncentracijo PAA in PAGN, višjim od 2,5.

Ti izsledki skupaj nakazujejo, da je pretvorba PAA v PAGN lahko ovirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter in da razmerje med plazemsko PAA in PAGN, ki znaša > 2,5, opredeljuje bolnike s tveganjem za povišane ravni PAA.

Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti glicerilfenilbutirata pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno s tistimi s končno odpovedjo ledvic (ESRD, end-stage renal disease), ali tistimi na hemodializi, niso bile raziskane.

Spol

Pri zdravih odraslih prostovoljcih je bil učinek spola ugotovljen pri vseh presnovkih, pri čemer so ženske imele višje plazemske koncentracije vseh presnovkov kot moški pri določenem odmerku. Pri zdravih ženskih prostovoljkah je bila povprečna vrednost C_{max} PAA za 51 % oz. 120 % višja kot pri moških prostovoljcih po aplikaciji 4 ml in 6 ml trikrat na dan. Povprečna vrednost AUC_{0-23h} PAA, normalizirana za odmerek, je bila 108 % višja pri ženskah kot pri moških. Odmerjanje pri bolnikih z UCD mora biti individualizirano in temeljiti na specifičnih presnovnih potrebah ter zmogljivosti preostalih encimov pri bolniku, ne glede na spol.

Pediatrična populacija

Farmakokinetično modeliranje in simulacije odmerkov v populaciji nakazujejo, da je telesna površina najpomembnejša sospremenljivka, ki pojasnjuje variabilnost očistka PAA. Očistek PAA je bil 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h in 24,4 l/h, za bolnike z UCD starosti ≤ 2 , 3 do 5, 6 do 11 in 12 do 17 let. Pri 16 pediatričnih bolnikih z UCD, starih manj kot 2 meseca, je bil očistek PAA 3,8 l/h. Pri 7 pediatričnih bolnikih, starih 2 meseca do manj kot 2 leti, ki so prejeli zdravilo RAVICTI do 12 mesecev, se koncentracije PAA, PBA in PAGN niso zvišale v času zdravljenja; na splošno so bile mediane vrednosti koncentracij PAA, PBA in PAGN pri teh bolnikih podobne tistim, ki so bile opažene pri starejših pediatričnih skupinah.

Povprečno največje razmerje PAA in PAGN pri bolnikih z UCD, starih od rojstva do manj kot 2 meseca, je bilo večje (povprečje: 1,65; razpon 0,14 do 7,07) kot pri bolnikih z UCD, starih 2 meseca do manj kot 2 leti (povprečje 0,59; razpon 0,17 do 1,21). Toksičnosti PAA pri bolnikih, starih < 2 meseca, niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost

V študiji na podganah je glicerilfenilbutirat povzročil statistično značilno zvišanje pojavnosti pankreatičnega adenoma acinarnih celic in kombiniranega adenoma ali karcinoma pri samcih in samicah pri 4,7- in 8,4-kratnem odmerku za odrasle bolnike (6,87 ml/m²/na dan na podlagi kombiniranih AUC za PBA in PAA). Pojavnost naslednjih tumorjev je prav tako narasla pri samicah podgan: folikularni adenomi ščitnice, karcinomi in kombinirani adenomi ali karcinomi, adenom skorje nadledvične žleze ali karcinom skorje nadledvične žleze, cervikalni švanom, maternični endometrijski stromalni polip in kombiniran polip ali sarkom.

Glicerilfenilbutirat v 26-tedenski študiji na miših ni bil tumorogen pri odmerkih do 1.000 mg/kg/na dan.

Glicerilfenilbutirat je bil testiran v številnih študijah genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* in ni izkazoval genotoksične aktivnosti.

Okvara plodnosti

Glicerilfenilbutirat ni imel učinka na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri samcih in samicah podgan pri ravneh klinične izpostavljenosti, vendar pa je bilo pri odmerkih, ki so bili do približno 7-krat večji od odmerka za odrasle bolnike, opaziti toksičnost pri samcih in samicah, povečalo pa se je tudi število neviabilnih zarodkov.

Razvojne študije

Peroralna aplikacija glicerilfenilbutirata v času organogeneze pri podganah in kuncih ni vplivala na razvoj zarodkov in plodov pri odmerku, ki je bil 2,7- in 1,9-krat večji od odmerka za odrasle bolnike. Toksičnost za mater in neželeni učinki na razvoj zarodkov in plodov, vključno z zmanjšano maso zarodkov in vratnimi rebri, so opazili v študiji na podganah, ki so prejemale odmerek, ki je bil 6-krat večji od odmerka za odrasle bolnike na podlagi kombiniranih AUC za PBA in PAA. Razvojnih nepravilnosti niso opazili pri podganah do 92. dne po skotitvi po peroralni aplikaciji brejim podganam, v času organogeneze in dojenja.

Študije na mladičih živali

V študiji na mladičih živalih z dnevnimi peroralnimi odmerki od 2. dne po skotitvi do parjenja in brejosti po doseganju zrelosti, se je končna telesna masa zmanjšala odvisno od odmerka, pri samcih do 16 % in pri samicah do 12 %. Plodnost (število oplojenih podgan) se je zmanjšala do 25 % pri

odmerku, ki je bil 2,6-krat večji od odmerka pri odraslih bolnikih. Toksičnost za zarodek (povečana resorpcija) in zmanjšanje zaroda sta bila prav tako prisotna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju steklenice je treba zdravilo porabiti v 14 dneh, steklenico in njeno vsebino pa nato zavreči, tudi če ni prazna.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna steklenica (steklo tipa III) z za otroke varnim zamaškom iz polietilena visoke gostote (HDPE) z vdelanim vložkom z brizgo.

Ena steklenica vsebuje 25 ml tekočine.

Velikost pakiranja: 1 steklenica

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Skladno s predpisano velikostjo odmerka je treba bolnikom svetovati, da si v lekarni priskrbijo peroralne brizge z oznako CE, ki so primerne velikosti za predpisani odmerek in združljive z vložkom z brizgo v steklenici.

Vsak dan se uporabi ena peroralna brizga. Med dnevnimi odmerki se peroralne brizge ne sme spirati, saj prisotnost vode povzroči razgradnjo glicerilfenilbutirata. Po zadnjem dnevnem odmerku je treba peroralno brizgo zavreči.

Dokazana je bila kemična kompatibilnost glicerilfenilbutirata z medicinskimi silikonskimi nazogastričnimi sondami, gastrostomo in nazojejunalno sondo. *Študije in vitro*, ki so ocenjevale odstotek izkoriščenega odmerka pri skupnem odmerku, dostavljenem prek nazogastričnih sond ali gastrostome, so pokazale, da je izkoriščen odmerek > 99 % za odmerek > 1 ml in 70 % za odmerek 0,5 ml. Zato je priporočljivo, da se nazogastrične sonde, nazojejunalne sonde ali gastrostome uporabljajo samo za aplikacijo odmerkov ≥ 1 ml. Če je treba aplicirati odmerek 0,5 ml ali manj preko nazogastrične sonde, gastrostome ali nazojejunalne sonde, je treba pri odmerjanju upoštevati nizek odstotek izkoristka zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1062/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. november 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 25/08/2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Švedska

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RAVICTI 1,1 g/ml peroralna tekočina
glicerilfenilbutirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 1,1 g glicerilfenilbutirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna tekočina
1 steklenica s 25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna ali gastroenteralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravilo uporabite v 14 dneh po odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1062/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

RAVICTI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

RAVICTI 1,1 g/ml peroralna tekočina
glicerilfenilbutirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 1,1 g glicerilfenilbutirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna tekočina
25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna ali gastroenteralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravilo uporabite v 14 dneh po odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1062/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

RAVICTI 1,1 g/ml peroralna tekočina glicerilfenilbutirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo RAVICTI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RAVICTI
3. Kako morate jemati zdravilo RAVICTI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RAVICTI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo RAVICTI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo RAVICTI vsebuje učinkovino »glicerilfenilbutirat«, ki se uporablja za zdravljenje šestih znanih motenj ciklusa sečnine (UCD-urea cycle disorders) pri odraslih in otrocih. Motnje ciklusa sečnine vključujejo pomanjkanje določenih jetrnih encimov, na primer karbamoilfosfat sintetaze I (CPS-carbamoyl phosphate-synthetase-I), ornitin karbamoiltransferaze (OTC-ornithine carbamoyltransferase), argininosukcinat sintetaze (ASS), argininosukcinat liaze (ASL), arginaze I (ARG) in pomanjkanje ornitin translokaze (sindrom hiperornitinemija-hiperamonemija-homocitrulinurija (HHH)).

Zdravilo RAVICTI je treba kombinirati z dieto z zmanjšanim vnosom beljakovin, v nekaterih primerih pa z dieto z dodatki, kot so esencialne aminokisline (aganin, citrulin, brezproteinski kalorijski dodatki).

O motnjah ciklusa sečnine

- Pri motnjah ciklusa sečnine telo ne zmore odstraniti dušika iz beljakovin, ki jih zaužijemo.
- Običajno telo spremeni odvečni dušik iz beljakovin v odpadno spojino, ki se imenuje amoniak. Jetra nato odstranijo amoniak iz telesa prek ciklusa, imenovanega cikel sečnine.
- Pri motnjah ciklusa sečnine telo ne zmore proizvajati zadostne količine jetrnih encimov za odstranitev odvečnega dušika.
- To pomeni, da se amoniak kopiči v telesu. Če se amoniak ne odstrani iz telesa, lahko poškoduje možgane in vodi do nizke stopnje zavesti ali kome.
- Motnje ciklusa sečnine so redke.

Kako deluje zdravilo RAVICTI

Zdravilo RAVICTI pomaga telesu izločiti odpadni dušik. Na ta način znižuje količino amoniaka v vašem telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RAVICTI

Ne jemljite zdravila RAVICTI:

- če ste alergični na glicerilfenilbutirat
- če imate akutno hiperamoniemijo (visoke koncentracije amoniaka v krvi), ki zahteva hitro ukrepanje (glejte poglavje Opozorila in previdnostni ukrepi).

Če niste prepričani, ali se zgoraj navedeno nanaša na vas, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo RAVICTI.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila RAVICTI se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z ledvicami ali jetri – zdravilo RAVICTI se namreč izloča iz telesa preko jeter in ledvic.
- če imate težave s trebušno slinavko, želodcem ali prebavili – ti organi so odgovorni za absorpcijo zdravila RAVICTI v telesu.

Če karkoli od naštetega velja za vas (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo RAVICTI.

V določenih primerih, kot je okužba ali po operaciji, se lahko raven amoniaka zviša kljub zdravljenju z glicerilfenilbutiratom in lahko poškoduje možgane (hiperamoniemična encefalopatija).

V drugih primerih količina amoniaka v krvi naglo naraste. V tem primeru zdravilo RAVICTI ne bo preprečilo prekomernega zvišanja ravni amoniaka v krvi.

Visoke koncentracije amoniaka vodijo do siljenja na bruhanje (navzea), bruhanja ali občutka zmedenosti.

Če opazite katerega koli od teh znakov, takoj obvestite zdravnika ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Potrebne bodo laboratorijske preiskave, da bo zdravnik lahko določil in vzdrževal pravi odmerek za vas.

Druga zdravila in zdravilo RAVICTI

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki so morda manj učinkovita v kombinaciji z zdravilom RAVICTI. Če jemljete ta zdravila, boste morda morali opravljati redne krvne teste:

- midazolam in barbiturati – uporabljajo se za sedacijo, pri težavah s spanjem ali epilepsiji
- kontracepcijska sredstva

Prav tako obvestite zdravnika, če jemljete naslednja zdravila, saj lahko le-ta zvišajo raven amoniaka v vašem telesu ali spremenijo delovanje zdravila RAVICTI:

- kortikosteroidi – uporabljajo se za zdravljenje vnetih mest na telesu
- valproat – zdravilo za epilepsijo
- haloperidol – uporablja se za zdravljenje nekaterih težav z duševnim zdravjem
- probenecid – za zdravljenje visokih vrednosti sečne kisline v krvi, ki lahko povzroča protin (hiperurikemija)
- zaviralci lipaze (kot je orlistat) – uporabljajo se za zdravljenje debelosti
- lipaze pri nadomestnih zdravljenjih bolezni trebušne slinavke

Če karkoli od naštetega velja za vas (ali pa niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo RAVICTI.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

- Če ste noseči, obvestite zdravnika, preden začnete jemati zdravilo RAVICTI. Če zanosite v času jemanja zdravila RAVICTI, se pogovorite z zdravnikom. Zdravila RAVICTI ne smete uporabljati med nosečnostjo, saj tveganja za nerojenega otroka ni mogoče izključiti.
- Če ste ženska v rodni dobi, morate v času zdravljenja z zdravilom RAVICTI uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije. Pogovorite se z zdravnikom o najboljši kontracepcijski metodi za vas.
- Če nameravate dojit med jemanjem zdravila RAVICTI, se morate prej posvetovati z zdravnikom. Odločiti se bo treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom RAVICTI, pri čemer je treba pretehtati prednosti zdravljenja za vas in prednosti dojenja za otroka. Razlog za to je, da bi zdravilo RAVICTI lahko prehajalo v vaše mleko, pri čemer ni mogoče izključiti tveganja za vašega novorojenčka/dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo RAVICTI ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V času jemanja zdravila RAVICTI ste lahko omotični ali imate glavobol. Če opazite te neželene učinke, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo RAVICTI

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

V času zdravljenja z zdravilom RAVICTI morate upoštevati posebno dieto z malo beljakovinami.

- To dieto bosta posebej za vas pripravila vaš zdravnik in dietetik.
- Skrbno se morate držati predpisane diete.
- Morda boste morali jemati prehranske dodatke z aminokislinami.
- Zdraviti se boste morali celo življenje in se držati diete, razen v primeru uspešne presaditve jeter.

Koliko zdravila vzeti

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila RAVICTI morate vzeti vsak dan.

- Vaš dnevni odmerek bo odvisen od vaše višine in telesne mase, količine beljakovin v vaši prehrani in vašega splošnega stanja motnje ciklusa sečnine.
- Zdravnik vam bo morda predpisal nižji odmerek, če imate težave z jetri ali ledvicami.
- Morali boste opravljati redne krvne preiskave, da bo lahko zdravnik določil pravi odmerek za vas.
- Morda vam bo zdravnik predpisal zdravilo RAVICTI več kot trikrat na dan. Pri majhnih otrocih je to lahko 4- do 6-krat na dan. Med posameznimi odmerki morajo preteči vsaj 3 ure.

Jemanje tega zdravila

Zdravnik vam bo pojasnil, kako jemati peroralno tekočino RAVICTI. Lahko se jemlje na naslednje načine:

- peroralno (skozi usta)
- skozi cevko, ki gre skozi vaš trebuh do želodca - gastrostoma
- skozi cevko, ki gre skozi vaš nos do želodca – nazogastrična sonda

Zdravilo RAVICTI jemljite peroralno, razen če vam zdravnik ne predpiše drugače.

Zdravilo RAVICTI in obroki

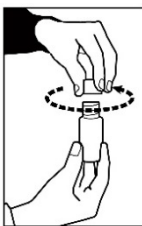
Zdravilo RAVICTI vzemite ob obroku ali takoj po njem. Mlajši otroci morajo vzeti zdravilo med hranjenjem ali takoj po njem.

Merjenje odmerka

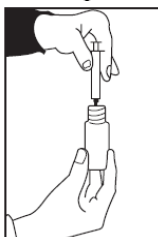
- Za merjenje odmerka uporabite peroralno brizgo.

- Imeti morate steklenico zdravila RAVICTI in peroralno brizgo, za lažjo aplikacijo ustrezne količine zdravila RAVICTI.

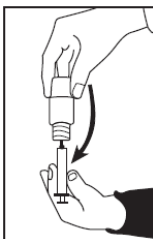
1. Steklenico z zdravilom RAVICTI odprite tako, da zamašek potisnete navzdol in ga obrnete v levo.



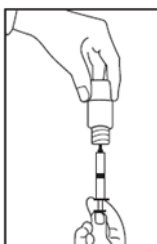
2. Konico peroralne brizge vstavite v vdelen vložek z brizgo v steklenici.



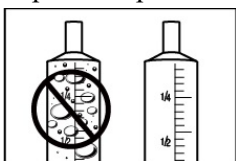
3. Steklenico obrnite z glavo navzdol, pri čemer je peroralna brizga še vedno vstavljena.



4. Peroralno brizgo napolnite, tako da bat povlečete nazaj, da se peroralna brizga napolni s količino zdravila RAVICTI, ki vam jo je predpisal vaš zdravnik.
 - Opomba: Če je možno, uporabite velikost peroralne brizge, ki je najbližja priporočenemu odmerku (vendar ne manjša od njega; npr. če je odmerek 0,8 ml, uporabite 1-ml peroralno brizgo).



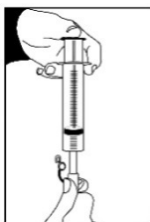
5. Potrkajte po peroralni brizgi, da odstranite zračne mehurčke, in se prepričajte, da ste jo napolnili s pravilno količino tekočine.



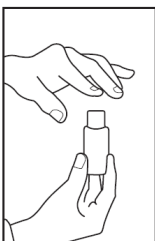
6. Pogoltnite tekočino iz peroralne brizge ali pritrdite peroralno brizgo na gastrostomo ali nazogastrično sondo.



7. **Pomembno opozorilo:** Ne dodajajte in ne mešajte zdravila RAVICTI v večje količine tekočin, kot sta voda ali sok, saj je zdravilo RAVICTI težje od večine tekočin. Mešanje zdravila RAVICTI z večjimi količinami tekočine lahko povzroči, da ne boste zaužili celotnega odmerka.
8. Zdravilo RAVICTI lahko dodate manjšim količinam mehke hrane, kot so kečap, medicinski pripravki, jabolčna čežana ali bučni pire.
9. Če je prostornina vaše peroralne brizge manjša kot je vaš predpisan odmerek, boste morali ponoviti te korake, da boste prejeli polni odmerek zdravila. Ena peroralna brizga je namenjena za vse odmerke za vsak dan.
10. Po zaužitju polnega odmerka zdravila popijte kozarec vode, da ne ostane kaj zdravila v ustih ali splaknite gastrostomo ali nazogastrično sondo z 10 ml vode in pri tem uporabite novo peroralno brizgo. Brizge, ki ste jo uporabili za izpiranje gastrostome ali nazogastrične sonde, ne smete uporabiti za odmerjanje zdravila RAVICTI, s čimer se izognete dodajanju vode v zdravilo.



11. Steklenico zaprite, tako da privijete zapiralo.



12. **Pomembno opozorilo:** Peroralne brizge med posameznimi dnevnimi odmerki ne spirajte, ker dodatek vode povzroči razpad zdravila RAVICTI. Če pride zdravilo RAVICTI v stik z vodo, bo tekočina postala motna. Med posameznimi odmerjanji steklenico shranite na čistem in suhem mestu.
13. Po zadnjem dnevnem odmerku je treba peroralno brizgo zavreči. Peroralne brizge drug dan ne smete ponovno uporabiti za odmerjanje zdravila RAVICTI.
14. Preostale neuporabljene brizge shranite za uporabo z drugo steklenico. Vsako steklenico je treba po 14 dneh zavreči.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila RAVICTI, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom.

Če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se pogovorite z zdravnikom ali takoj poiščite pomoč v najbližji bolnišnici, saj so to lahko znaki prevelikega odmerjanja ali visoke koncentracije amoniaka:

- občutek zaspanosti, utrujenosti, omotičnosti ali včasih zmedenosti
- glavobol
- spremembe okusa
- težave s sluhom
- zmedenost
- težave s pomnjenjem
- obstoječe nevrološke težave se lahko poslabšajo

Če ste pozabili vzeti zdravilo RAVICTI

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, ga zaužijte takoj, ko se spomnite. Toda:

Za odrasle: če je naslednji odmerek na vrsti v manj kot 2 urah, pozabljeni odmerek izpustite.

Za otroke: če je naslednji odmerek na vrsti v manj kot 30 minutah, pozabljeni odmerek izpustite in normalno dajte naslednji odmerek.

- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo RAVICTI

To zdravilo boste morali jemati celo življenje in upoštevati posebno dieto z malo beljakovinami. Ne prenehajte jemati zdravila RAVICTI brez predhodnega posveta z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov.

Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov

- napihnjenost trebuha ali bolečina v trebuhu, zaprtje, driska, zgaga, vetrovi, bruhanje, siljenje na bruhanje (navzea), bolečine v ustih, spahovanje
- otekanje dlani ali stopal, utrujenost
- omotičnost, glavobol, tremor
- zmanjšan ali povečan apetit
- zavračanje določene hrane
- krvavitev med posameznimi menstruacijami
- akne, nenormalen vonj kože
- preiskave, ki kažejo na povečano raven jetrnih encimov, neravnovesje soli v krvi, nizko število določene vrste belih krvnih celic (limfocitov) ali nizke vrednosti vitamina D

Občasni: lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi

- suha usta, spahovanje, bolečine ali nelagodje v trebuhu, spremembe pri blatu, npr. oljnato blato, nujna potreba po odvajanju blata, boleče odvajanje blata, vnetje ust in ustnic
- občutek lakote, povišana telesna temperatura
- vročinski oblivi
- bolečine v žolčniku
- bolečine v sečnem mehurju
- bolečine v hrbtu, otekanje sklepov, mišični krči, bolečine v rokah ali nogah, trn petnice
- virusna okužba v prebavilih
- občutek zbadanja ali mravljinčenja, občutek nemirnosti, zaspanost, težave z govorom, zmedenost, potrtost, sprememba okusa
- menstruacije so prekinjene ali neredne
- težave z glasom, krvavitve iz nosu, zamašen nos, boleče ali vneto grlo
- izguba las, močnejše potenje kot običajno, srbeč izpuščaj
- neenakomeren srčni utrip
- zmanjšano delovanje ščitnice
- izguba ali pridobivanje telesne mase
- preiskave, ki kažejo višje ali nižje vrednosti kalija v krvi
- preiskave, ki kažejo povišane vrednosti trigliceridov, zvišane vrednosti lipoproteinov majhne gostote ali belih krvnih celic
- preiskave, ki kažejo nenormalen EKG (elektrokardiogram)
- preiskave, ki kažejo podaljšan protrombinski čas
- preiskave, ki kažejo nizke vrednosti albumina v krvi

Neželeni učinki pri otrocih, starih manj kot 2 meseca

V klinični študiji, v katero je bilo vključenih 16 bolnikov, starih manj kot 2 meseca, so opazili naslednje neželene učinke:

- driska, zaprtje, vetrovi, refluks želodčne vsebine, zmanjšan vnos hrane
- izpuščaj
- zmanjšano število rdečih krvnih celic
- zvišano število trombocitov (ki lahko povzročijo krvni strdek)
- zvišana raven jetrnih encimov
- zmanjšana raven aminokislin

Neželeni učinki pri otrocih, starih od 2 meseca do manj kot 2 leti

- driska, zaprtje
- ekcem, brazdanje nohtov, izpuščaj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila RAVICTI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila RAVICTI ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na steklenici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Po odprtju steklenice morate zdravilo porabiti v 14 dneh. Steklenico je treba zavreči, tudi če ni prazna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo RAVICTI

- Učinkovina je glicerilfenilbutirat.
- En ml tekočine vsebuje 1,1 g glicerilfenilbutirata. To ustreza gostoti 1,1 g/ml.
- Drugih sestavin zdravilo ne vsebuje.

Izgled zdravila RAVICTI in vsebina pakiranja

Tekočina je polnjena v 25 ml steklenico iz prozornega stekla, ki se zapre s plastičnim, za otroke varnim zapiralom.

Za zagotovitev pravilnega odmerjanja zdravila RAVICTI so v lekarni na voljo peroralne brizge z oznako CE, ki so primerne velikosti za dajanje vašega predpisanega odmerka in združljive z vložki z brizgo. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom o tem, kakšen tip brizg potrebujete za dajanje svojega predpisanega odmerka.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Švedska

Izdelovalec

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Švedska

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.