BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RAVICTI 1,1 g/ml oral vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml vätska innehåller 1,1 g glycerolfenylbutyrat. Detta motsvarar en densitet på 1,1 g/ml.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral vätska.
Klar, färglös till blekgul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

RAVICTI är avsett för användning som tillägg till långtidsbehandling av patienter med ureacykelrubbningar (urea cycle disorder, UCD), inklusive brist på karbamoylfosfatsyntetas I (carbamoyl phosphate synthetase, CPS), ornitinkarbamoyltransferas (ornithine carbamoyltransferase, OTC), argininosuccinatsyntetas (ASS), argininosuccinatlyas (ASL), arginas I (ARG) och ornitin-translokasbrist hyperammonemi-hyperornitinemi-homocitrullinemi-syndrom (Hyperornithinaemia-Hyperammonaemia Homocitrullinuria syndrome, HHH) som inte kan kontrolleras enbart med proteinreducerad kost och/eller aminosyratillskott.

RAVICTI måste användas tillsammans med proteinreducerad kost och, i vissa fall, kosttillskott (t.ex. essentiella aminosyror, arginin, citrullin, proteinfria kaloritillskott).

4.2 Dosering och administreringssätt

RAVICTI ska förskrivas av en läkare med erfarenhet av hantering av ureacykelrubbningar.

Dosering

RAVICTI måste användas med proteinreducerad kost och ibland kosttillskott (t.ex. essentiella aminosyror, arginin, citrullin, proteinfria kaloritillskott), beroende på det dagliga proteinintag genom kosten som behövs för att främja tillväxt och utveckling.

Den dagliga dosen ska justeras individuellt enligt patientens proteintolerans och det dagliga behovet av kostproteinintag.

RAVICTI-terapi kan krävas hela livet ut om inte ortotop levertransplantation väljs.

Vuxna och barn
Den rekommenderade dosen för patienter som är naiva för fenyl-butyrsyra och för patienter som byter från natriumfenylbutyrat eller från natriumfenylacetat/natriumbensoat-injektion till RAVICTI är olika.

Den rekommenderade totala dagliga dosen av RAVICTI baseras på kroppsyta och ligger mellan 4,5 ml/m^2/dag och 11,2 ml/m^2/dag (5.3 g/m^2/dag till 12,4 g/m^2/dag) och ska beakta följande:

Den totala dagliga dosen ska delas upp i lika mängder och ges med varje måltid eller matning (t.ex. tre till sex gånger per dag). Varje dos ska avrundas uppåt till närmaste 0,1 ml för patienter som är yngre än 2 år och 0,5 ml för patienter som är 2 år eller äldre.

Rekommenderad startdos hos fenylbutyrat-naiva patienter

- 8,5 ml/m^2/dag (9,4 g/m^2/dag) hos patienter med en kroppsyta (body surface area, BSA) < 1,3 m^2
- 7 ml/m^2/dag (8 g/m^2/dag) hos patienter med en BSA ≥ 1,3 m^2.

Initial dos för patienter som byter från natriumfenylbutyrat till RAVICTI

Patienter som byter från natriumfenylbutyrat till RAVICTI ska få den dosering av RAVICTI som motsvarar samma mängd fenyl-butyrsyra. Omvandlingen sker enligt följande:

- Total daglig dos av RAVICTI (ml) = total daglig dos av natriumfenylbutyrat-tabletter (g) x 0,86.
- Total daglig dos av RAVICTI (ml) = total daglig dos av natriumfenylbutyrat-pulver (g) x 0,81.

Initial dos för patienter som byter från natriumfenylacetat/natriumbensoat-injektion till RAVICTI

Patienter vars plasmanivå av ammoniak är under kontroll och som byter från natriumfenylacetat/natriumbensoat till RAVICTI, ska få en dos av RAVICTI som motsvarar den övre delen av behandlingsintervallet (11,2 ml/m^2/dag) med mätningar av ammoniak i plasma för att vägleda vidare dosering.

Det rekommenderade dagliga dosschemat på 8,5–11,2 ml/m^2/dag under en tidsperiod på upp till 24 timmar för patienter som är stabiliserade utan vidare hyperammonemi är som följer:

- Steg 1: 100 % dos av natriumfenylacetat/natriumbensoat och 50 % dos av RAVICTI i 4–8 timmar.
- Steg 2: 50 % dos av natriumfenylacetat/natriumbensoat och 100 % dos av RAVICTI i 4–8 timmar.
- Steg 3: Utsättande av natriumfenylacetat/natriumbensoat och fortsatt fullständig dos av RAVICTI enligt matningsschema i 4–8 timmar.

För data beträffande farmakodynamiska och farmakokinetiska egenskaper för denna åldersgrupp, se avsnitt 5.1 och 5.2.

Dosjustering och övervakning hos vuxna och barn

Den dagliga dosen ska justeras individuellt efter patientens skattade ureasynteskapacitet, om sådan finns, proteintolerans och behov av dagligt proteinintag i kosten för att främja tillväxt och utveckling. Protein i kosten är cirka 16 viktprocent kväve. Eftersom cirka 47 % av kväve i kost utsöndras som överskott och cirka 70 % av en administrerad dos 4-fenylbutyrsyra (phenylbutyric acid, PBA) omvandlas till fenylacetylglutamin i urin (urinary phenylacetylglutamine, U-PAGN), uppgår en inledande skattad glycerolfenylbutyrat-dos under en 24-timmarsperiod till 0,6 ml glycerolfenylbutyrat per gram intaget protein i kosten per 24-timmarsperiod, förutsatt att allt överskottskväve täcks av glycerolfenylbutyrat och utsöndras som fenylacetylglutamin (phenylacetylglutamine, PAGN).

Justering baserad på plasmanivåer av ammoniak

Dosen av glycerolfenylbutyrat ska justeras för att ge en fastande plasmanivå av ammoniak som understiger hälften av den övre normalgränsen (ULN) hos patienter 6 år och äldre. Hos spädbarn och små barn (vanligen under 6 års ålder) där det är svårt att fastställa fastande ammoniaknivåer på grund av täta kostintag, ska den första ammoniaknivån på morgonen hållas under ULN.

Justering baserad på urinnivåer av fenylacetylglutamin

Mätningar av U-PAGN kan användas som vägledning för dosjustering av glycerolfenylbutyrat och för att bedöma följsamhet. Varje gram U-PAGN utsöndrat över en 24-timmarsperiod täcker överskottskväve producerat från 1,4 gram protein i kosten. Om utsöndringen av U-PAGN inte är tillräcklig för att täcka dagligt proteinintag i kosten och den fastande ammoniaknivån överstiger

hälften av den rekommenderade ULN, ska glycerolfenylbutyratdosen justeras uppåt. Dosjusteringens omfattning ska beräknas med beaktande av den mängd protein i kosten som inte har täckts, enligt vad som anges genom nivån av U-PAGN över en 24-timmarsperiod och den skattade glycerolfenylbutyratdos som krävs per gram intaget protein i kosten.

Punktvisa koncentrationer av U-PAGN som understiger följande nivåer kan tyda på felaktig administrering av läkemedel och/eller bristfällig följsamhet:

- 9 000 mikrogram (µg)/ml för patienter under 2 år
- 7 000 mikrogram (µg)ml för patienter ≥ 2 år med en BSA på ≤ 1,3
- 5 000 mikrogram (µg)ml för patienter ≥ 2 år med en BSA på > 1,3

Om punktvisa koncentrationer av U-PAGN sjunker under dessa nivåer, ska läkemedelsföljsamhet och/eller läkemedelsadministreringens effektivitet (t.ex. via näringssond) bedömas och en ökning av glycerolfenylbutyratdosen övervägas hos följsamma patienter för att uppnå optimal ammoniakkontroll (inom normalgränsen för patienter under 2 år och under hälften av ULN hos äldre patienter som har fastat).

Justering baserad på plasmanivåer av fenylacetat och fenylacetylglutamin
Symtom som kräkningar, illamående, huvudvärk, somnolens, förvirring eller sömnighet utan hög ammoniaknivå eller interkurrent sjukdom kan vara tecken på fenylättiksyra-toxicitet (phenylacetic acid, PAA) (se avsnitt 4.4, PAA-toxicitet). Mätning av plasmanivåer av PAA och PAGN kan därför vara lämpligt som vägledning för dosering. Det har observerats att PAA-till-PAGN-förhållandet i plasma (båda mätta i µg/ml) vanligen är mindre än 1 hos patienter utan ackumulering av PAA. Hos patienter med ett PAA-till-PAGN-förhållande över 2,5 kan det vara så att en ytterligare ökning av glycerolfenylbutyratdosen inte ökar PAGN-bildningen, även om plasmakoncentrationerna av PAA ökar, vilket beror på mättnad av konjugationsreaktionen. I sådana fall kan en ökad doseringsfrekvens leda till en lägre plasmanivå av PAA samt ett lägre PAA-till-PAGN-förhållande. Ammoniaknivåerna måste övervakas noggrant när glycerolfenylbutyratdosen ändras.

Brist på N-acetylglutamatsyntas (N-acetylglutamate synthase, NAGS) och CITRIN (citrullinemi typ 2)
Säkerhet och effekt för RAVICTI för behandling av patienter med brist på N-acetylglutamatsyntas (N-acetylglutamate synthase, NAGS) och CITRIN (citrullinemi type 2) har inte fastställts.

Pediatrisk population
Dosering är densamma för vuxna och pediatriska patienter.

Glömd dos

Eventuell glömd dos ska tas så snart det upptäcks. Om däremot nästa schemalagda dos är inom 2 timmar för vuxna och inom 30 minuter för barn, ska den missade dosen utelämnas och det vanliga doseringsschemat återupptas. Dosen ska inte dubbleras för att kompensera för en missad dos.

Särskilda populationer

Äldre (65 år eller äldre)
Kliniska studier av RAVICTI har inte inkluderat tillräckligt antal patienter i åldern ≥ 65 år för att fastställa om de svarar annorlunda än yngre patienter. Val av dos för en äldre patient ska i allmänhet göras med försiktighet, vanligen med början i den lägre änden av doseringsintervallet, och avspegla den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt samtidig sjukdom eller annan läkemedelsterapi.

Nedsatt leverfunktion
Eftersom omvandlingen av PAA till PAGN sker i levern kan patienter med svår nedsättning av leverfunktionen ha nedsatt omvandlingsförmåga samt högre plasmanivå av PAA och högre PAA-till-PAGN-förhållande i plasma. Dos för vuxna och pediatriska patienter med lindrig, måttlig eller svår nedsättning av leverfunktionen ska därför startas i den lägre änden av det rekommenderade

doseringsintervallet (4,5 ml/m^2/dag) och få stå kvar på lägsta nödvändiga dos för kontroll av patientens ammoniaknivåer. Plasmanivåer med ett PAA-till-PAGN-förhållande som överstiger 2,5 kan tyda på en mättnad av omvandlingsförmågan från PAA till PAGN samt ett behov av minskad dosering och/eller ökad doseringsfrekvens. PAA-till-PAGN-förhållandet i plasma kan vara användbart vid övervakning av doser. (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Det finns inga studier av UCD-patienter med nedsatt njurfunktion; Säkerheten för glycerolfenylbutyrat för patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. RAVICTI ska användas med försiktighet hos patienter med svår nedsättning av njurfunktionen. Sådana patienter ska helst startas på och underhållas vid lägsta nödvändiga dos för kontroll av blodnivåerna av ammoniak.

Administreringssätt

Oral eller gastroenteral användning.

RAVICTI ska tas i samband med måltider och administreras direkt in i munnen via en oral spruta. Läkemedlet ska inte tillsättas och röras ned i en större volym av annan vätska, eftersom glycerolfenylbutyrat är tyngre än vatten och detta kan leda till ofullständig administrering. Kompatibilitetsstudier har utförts (se avsnitt 4.5). RAVICTI kan tillsättas till en liten mängd äpplemos, ketchup eller pumpapuré och ska användas inom 2 timmar när det förvaras vid rumstemperatur (25° C). Läkemedlet kan blandas med läkemedelsberedningar (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro-Phree och Citrullin) och användas inom 2 timmar när det förvaras vid 25° C, eller upp till 24 timmar, kylt.

Patienter ska informeras om att CE-märkta orala sprutor som passar ihop med den integrerade sprutadaptern på flaskan, kan erhållas från apoteket (se avsnitt 6.6)

RAVICTI-flaskan ska öppnas genom att trycka ner locket och vrida det till vänster. Spetsen på den orala sprutan ska placeras i sprutadaptern och flaskan ska vändas upp och ned med sprutan fortfarande på plats. Den orala sprutan ska sedan fyllas genom att dra tillbaka kolven tills sprutan är fylld med den ordinerade mängden läkemedel. Den orala sprutan ska sedan knackas på för att avlägsna luftbubblor och säkerställa att den har fyllts med rätt mängd vätska. Vätskan kan sväljas från den orala sprutan eller den orala sprutan kan kopplas till en gastrostomisond eller nasogastrisk sond. Samma orala spruta ska användas för alla doser som tas varje dag. Det är viktigt att se till att den orala sprutan hålls ren och torr mellan doseringsintervallen. Den orala sprutan ska inte sköljas mellan de dagliga doserna, eftersom närvaron av vatten förstör glycerolfenylbutyrat. Flaskan ska förslutas tätt efter användning. Den orala sprutan ska kasseras efter dagens sista dos.

RAVICTI kan även administreras genom CE-märkt nasogastrisk sond eller gastrostomisond av medicinskt silikon till de patienter som inte kan svälja läkemedlet via munnen.

För mer information om studier avseende administreringssätt och kompatibilitet/stabilitet under användning se avsnitt 6.6.

Förberedelse för administrering via nasogastrisk sond eller gastrostomisond
In vitro-studier för att utvärdera det procentuella utbytet av total levererad dos med nasogastrisk sond, nasojejunal sond eller gastrostomisond visade att det procentuella dosutbytet var > 99 % för doser≥ 1 ml och 70 % för en dos på 0,5 ml. För patienter som kan svälja vätskor ska RAVICTI tas oralt, även av dem med en nasogastrisk sond och/eller gastrostomisond. För patienter som inte kan svälja vätskor kan dock en nasogastrisk sond eller gastrostomisond användas för att administrera RAVICTI enligt följande:

- En oral spruta ska användas för att dra upp den förskrivna dosen av RAVICTI från flaskan
- Spetsen på den orala sprutan ska placeras mot spetsen på gastrostomisonden/den nasogastriska sonden
- Kolven på den orala sprutan ska användas för att administrera RAVICTI in i sonden

- 10 ml vatten eller medicinsk beredning ska användas för att spola sonden en gång och spolningen ska låta rinna av efter administrering.

Det rekommenderas inte att administrera en dos på 0,5 ml eller mindre med nasogastrisk sond, gastrostomisond eller nasojejunal sond på grund av det låga läkemedelsutbytet vid dosering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen.
- Behandling av akut hyperammonemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Även under behandling med glycerolfenylbutyrat kan akut hyperammonemi, inklusive hyperammonemisk encefalopati, uppstå hos en viss andel patienter.

Nedsatt fenylbutyratabsorption vid bukspottkörtelsvikt eller malabsorption i tarmarna

Exokrina bukspottkörtelenzymer hydrolyserar glycerolfenylbutyrat i tunntarmen och skiljer den aktiva beståndsdelen, fenylbutyrat, från glycerol. Denna process gör att fenylbutyrat kan absorberas in i omloppet. Låga nivåer av eller inga bukspottkörtelenzymer eller tarmsjukdom som leder till fettmalabsorption kan leda till nedsatt eller ingen spjälkning av glycerolfenylbutyrat och/eller absorption av fenylbutyrat och nedsatt kontroll av ammoniaknivåerna i plasma. Ammoniaknivåerna ska övervakas noggrant hos patienter med bukspottkörtelsvikt eller malabsorption i tarmarna.

Neurotoxicitet

Reversibla kliniska manifestationer som tyder på neurotoxicitet (t.ex. illamående, kräkning, somnolens) har rapporterats som förknippade med fenylacetatnivåer i intervallet 499-1285 µg/ml hos cancerpatienter som fick PAA intravenöst. Även om dessa manifestationer inte har setts i kliniska prövningar som inbegriper UCD-patienter, ska höga PAA-nivåer misstänkas hos patienter (särskilt hos barn < 2 månader) med oförklarad somnolens, förvirring, illamående och letargi som har normala eller låga ammoniaknivåer.

Om symtom som kräkningar, illamående, huvudvärk, somnolens, förvirring eller sömnighet föreligger utan höga ammoniaknivåer eller andra interkurrenta sjukdomar, ska plasmanivåer av PAA samt PAA-till-PAGN-förhållande i plasma mätas samt en minskad dos av glycerolfenylbutyrat eller ökad doseringsfrekvens ska övervägas om PAA-nivån överstiger 500 µg/ml och PAA-till-PAGN-förhållandet överstiger 2.5.

Övervakning och laboratorietester

Den dagliga dosen ska justeras individuellt efter patientens skattade ureasynteskapacitet, om sådan finns, aminosyraprofil, proteintolerans och behov av dagligt proteinintag i kosten för att främja tillväxt och utveckling. Tillskott av aminosyraberedningar kan vara nödvändiga för att hålla de essentiella aminosyrorna och de grenade aminosyrorna inom det normala intervallet. Ytterligare justeringar kan baseras på övervakning av plasmanivåer av ammoniak, glutamin, U-PAGN och/eller plasmanivåer av PAA och PAGN samt PAA-till-PAGN-förhållandet i plasma (se avsnitt 4.2).

Potential för andra läkemedel att påverka ammoniak

Kortikosteroider
Användning av kortikosteroider kan orsaka nedbrytning av kroppsprotein och öka plasmanivåerna av ammoniak. Övervaka ammoniaknivåerna noggrant när kortikosteroider och glycerolfenylbutyrat används samtidigt.

Valproinsyra och haloperidol
Hyperammonemi kan induceras av haloperidol och av valproinsyra. Övervaka noggrant ammoniaknivåerna när användning av valproinsyra eller haloperidol är nödvändigt hos UCD-patienter.

Probenecid
Probenecid kan hämma den renala utsöndringen av metaboliter av glycerolfenylbutyrat, inklusive PAGN.

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6).

Graviditet

RAVICTI skall inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med glycerolfenylbutyrat, se avsnitt 4.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av läkemedel med känd lipashämmande effekt, ska ges med försiktighet eftersom glycerolfenylbutyrat hydrolyseras genom spjälkning till fenylbutyratsyra och glycerol. Detta kan vara förknippat med ökad risk för läkemedelsinteraktioner med lipashämmare och med lipas som ingår i terapier för bukspottkörtelenzymersättning.

En potentiell effekt på enzymet CYP2D6 kan inte uteslutas och försiktighet rekommenderas för patienter som får läkemedel som är CYP2D6-substrat.

Glycerolfenylbutyrat och/eller dess metaboliter, PAA och PBA, har påvisats vara svaga inducerare av enzymet CYP3A4 *in vivo*. *In vivo*-exponering för glycerolfenylbutyrat har lett till en minskning av den systemiska exponeringen för midazolam med cirka 32 % och till en ökad exponering för 1-hydroxymetaboliten av midazolam, vilket tyder på att steady state-dosering av glycerolfenylbutyrat leder till CYP3A4-inducering. Potentialen för interaktion mellan glycerolfenylbutyrat som en CYP3A4-inducerare och de produkterna som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4-vägen är möjlig. De terapeutiska effekterna och/eller metabolitnivåerna för läkemedel, inklusive vissa orala preventivmedel, som är substrat för detta enzym kan därför minska och deras fulla effekter kan inte garanteras, efter samtidig administrering med glycerolfenylbutyrat.

Andra läkemedel som exempelvis kortikosteroider, valproinsyra, haloperidol och probenecid kan ha potential att påverka ammoniaknivåerna, se avsnitt 4.4.

Effekterna av glycerolfenylbutyrat på cytokrom P450 (CYP) 2C9 isoenzym och möjligheten av interaktion med celecoxib har studerats hos människa utan att några tecken på interaktion har observerats.

Effekterna av glycerolfenylbutyrat på andra CYP-isoenzymer har inte studerats i människor och kan inte uteslutas.

Kompatibilitetsstudier har visat att glycerolfenylbutyrat är kemiskt och fysiskt stabilt under användning med följande livsmedel och kosttillskott: äpplemos, ketchup, pumpapuré och fem läkemedelsberedningar (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro-Phree och Citrullin), typiska för att tas av patienter med UCD (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Användning av RAVICTI för fertila kvinnor måste åtföljas av ett effektivt preventivmedel (se avsnitt 4.4)

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det finns en begränsad mängd data från användningen av glycerolfenylbutyrat till gravida kvinnor.
Glycerolfenylbutyrat ska inte användas under graviditet och ges till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med glycerolfenylbutyrat (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om glycerolfenylbutyrat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med glycerolfenylbutyrat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Glycerolfenylbutyrat hade ingen effekt på fertilitet eller reproduktionsfunktion hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga data för människors fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

RAVICTI har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, då behandling med glycerolfenylbutyrat kan orsaka yrsel eller huvudvärk (se avsnitt 4.8). Patienter ska inte framföra fordon eller använda maskiner så länge dessa biverkningar förekommer.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömningen av biverkningar baserades på exponering i 114 UCD-patienter (65 vuxna samt 49 barn i åldern 2 månader till 17 år) med brist på CPS, OTC, ASS, ASL, ARG eller HHH i 4 kortsiktiga och 3 långsiktiga kliniska studier, där 90 patienter slutförde 12 månaders varaktighet (genomsnittlig exponering = 51 veckor).

I början av behandlingen kan buksmärta, illamående, diarré och/eller huvudvärk uppstå. Dessa reaktioner försvinner vanligen inom några dagar även om behandlingen fortsätter. De oftast rapporterade biverkningarna (>5 %) under behandling med glycerolfenylbutyrat var diarré, gasbildning och huvudvärk (8,8 % vardera); minskad aptit (7,0 %), kräkningar (6,1 %); samt trötthet, illamående och onormal hudlukt (5,3 % vardera).

Ytterligare biverkningar har utvärderats i en klinisk studie som omfattade 16 UCD-patienter som var yngre än 2 månader. Medianexponeringen var 10 månader (intervall från 2 till 20 månader).

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningarna anges nedan, enligt systemorganklass och enligt frekvens. Frekvens definieras som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Varje biverkning som rapporterades hos en patient uppfyllde kriteriet för mindre vanliga. På grund av UCD-populationens sällsynthet, och den lilla storleken på databasen för läkemedlets säkerhetspopulation (N=114), är biverkningsfrekvensen för sällsynta och mycket sällsynta biverkningar inte känd.

Tabell 1. Lista med biverkningar

Organsystem	**Frekvens**	**Biverkning**
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Virusinfektion i mag-tarmkanalen
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hypotyreos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, ökad aptit
	Mindre vanliga	Hypoalbuminemi, hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Motvilja mot mat
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk, darrning
	Mindre vanliga	Smakrubbning, letargi, parestesi, rastlöshet, somnolens, talrubbning
	Mindre vanliga	Förvirringstillstånd, nedstämdhet
Hjärtat	Mindre vanliga	Kammararytmi
Blodkärl	Mindre vanliga	Värmevallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dysfoni, näsblödning, nästäppa, orofarynxsmärta, halsirritation
Magtarmkanalen	Vanliga	Gasbildning, diarré, kräkning, illamående, buksmärta, dyspepsi, buksvullnad, förstoppning, oralt obehag, kväljningar
	Mindre vanliga	Bukobehag, onormal avföring, muntorrhet, rapning, trängande avföringsbehov, smärta i övre delen och/eller nedre delen av buken, smärtsam avföring, steatorre, muninflammation
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gallblåsesmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Onormal hudlukt, akne
	Mindre vanliga	Håravfall, överdriven svettning, kliande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Ryggsmärta, ledsvullnad, muskelspasm, smärta i extremitet, plantarfasciit
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Smärta i urinblåsan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Mellanblödning
	Mindre vanliga	Utebliven menstruation, oregelbunden menstruation
Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, perifert ödem
	Mindre vanliga	Hunger, feber
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alaninaminotransferas, ökat anjonmellanrum, sänkt lymfocytantal, sänkt vitamin D
	Mindre vanliga	Förhöjt blodkalium, förhöjda blodtriglycerider, onormalt EKG, förhöjt lågdensitetslipoprotein, förlängd protrombintid, förhöjt leukocytantal,

		viktökning, viktminskning

Pediatrisk population

Biverkningar rapporterade hos fler pediatriska än vuxna patienter under långsiktig behandling med glycerolfenylbutyrat inkluderade övre buksmärta (3 av 49 pediatriska [6,1 %] jämfört med 1 av 51 vuxna [2.0 %]och ökat anjonmellanrum (2 av 49 pediatriska [4,1 %] jämfört med 0 av 51 vuxna [0 %].

I en ytterligare okontrollerad och öppen klinisk långtidsstudie (24 månader) utvärderades säkerheten för RAVICTI hos 16 UCD-patienter som var yngre än 2 månader och 10 pediatriska patienter med UCD mellan 2 månaders ålder till yngre än 2 år. Medianexponeringen var 10 månader (intervall från 2 till 20 månader) och medianexponeringen för patienter mellan 2 månader och högst 2 år var 9 månader (intervall från 0,2 till 20,3 månader). Biverkningar sammanfattas nedan.

Tabell 2. Lista med biverkningar hos patienter yngre än 2 månader

Organsystem **Föredragen term**	**Totalt** **(N = 16)**
Blodet och lymfsystemet	**2 (12,5 %)**
Anemi,	1 (6,3 %)
Trombocytos	1 (6,3 %)
Metabolism och nutrition	**1 (6,3 %)**
Hypofagi	1 (6,3 %)
Magtarmkanalen	**3 (18,8 %)**
Diarré	2 (12,5 %)
Förstoppning	1 (6,3 %)
gasbildning	1 (6,3 %)
gastroesofageal reflux	1 (6,3 %)
Hud och subkutan vävnad	**3 (18,8)**
Utslag	3 (18,8 %)
Undersökningar	**4 (25 %)**
Minskad nivå av aminosyror	1 (6,3 %)
Förhöjt gamma-glutamyltransferas	1 (6,3 %)
Förhöjt leverenzym	1 (6,3 %)
Förhöjda transaminaser	1 (6,3 %)

Tabell 3. Lista med biverkningar hos patienter mellan 2 månader och högst 2 år

Organsystem **Föredragen term**	**Totalt** **(N = 10)**
Magtarmkanalen	**2 (20 %)**
Förstoppning	1 (10 %)
Diarré	1 (10 %)
Hud och subkutan vävnad	**2 (20 %)**
Eksem	1 (10 %)
Räfflade naglar	1 (10 %)
Utslag	1 (10 %)

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

PAA, den aktiva metaboliten av glycerolfenylbutyrat, förknippas med tecken och symtom på neurotoxicitet (se avsnitt 4.4) och kan ackumuleras hos patienter som får en överdos. Vid överdos ska läkemedlet sättas ut och patienten övervakas för alla tecken eller symtom på biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, olika medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX09

Verkningsmekanism

Glycerolfenylbutyrat är ett kvävebindande läkemedel. Det är en triglycerid som innehåller 3 molekyler av PBA länkade till en glycerolstomme.

UCDs är medfödda brister på enzymer eller transportörer som är nödvändiga för syntesen av urea från ammoniak (NH_3, NH_4^+). Avsaknad av dessa enzymer eller transportörer leder till en ackumulering av toxiska nivåer av ammoniak i blodet och hjärnan hos drabbade patienter. Glycerolfenylbutyrat hydrolyseras genom bukspottkörtellipaser för att avge PBA, som omvandlas genom betaoxidering till PAA, den aktiva beståndsdelen av glycerolfenylbutyrat. PAA konjugerar med glutamin (som innehåller 2 kvävemolekyler) via acetylering i levern och njurarna för att bilda PAGN, som utsöndras via njurarna. På molarbasis innehåller PAGN, liksom urea, 2 mol kväve och utgör en alternativ transportör för överskottsutsöndring av kväve.

Farmakodynamisk effekt

Farmakologiska effekter
I den poolade analysen av studier där patienterna fick byta från natriumfenylbutyrat till glycerolfenylbutyrat var ammoniak $AUC_{0\text{-}24\ \text{timmar}}$ 774,11 respektive 991,19 [(mikromol/l)*timme] under behandling med glycerolfenylbutyrat och natriumfenylbutyrat (n = 80, faktor för geometriskt medelvärde 0,84; 95 % konfidensintervall 0,740, 0,949).

Hjärtelektrofysiologi
Effekten av flera doser av glycerolfenylbutyrat 13,2 g/dag och 19,8 g/dag (cirka 69 % respektive 104 % av högsta rekommenderade dagliga dos) på QTc-intervallet utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad och med aktiv kontroll (moxifloxacin 400 mg) crossoverstudie med fyra behandlingsgrupper av 57 friska försökspersoner. Den övre gränsen för det ensidiga konfidensintervallet på 95 % för den största placebojusterade, baslinjekorrigerade QTc, baserat på en individuell korrigeringsmetod (QTcI) för glycerolfenylbutyrat, var under 10 ms, vilket visade att glycerolfenylbutyrat inte hade någon QT-/QTc-förlängande effekt. Analyskänsligheten bekräftades genom signifikant QTc-förlängning för den positiva kontrollen, moxifloxacin.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier av vuxna patienter med UCDs

4 veckor lång, blindad, non inferiority- och crossoverstudie med aktiv kontroll (Studie 1)
En randomiserad, dubbelblindad, crossover- och non inferiority-studie med aktiv kontroll (Studie 1) jämförde likvärdiga doser av glycerolfenylbutyrat med natriumfenylbutyrat genom att under 24 timmar utvärdera venösa ammoniaknivåer i patienter med UCDs som före rekryteringen hade stått på natriumfenylbutyrat för kontroll av sin UCD. Patienterna var tvungna att ha en diagnos på UCD som inbegrep brist på CPS, OTC eller ASS, bekräftad via enzymatisk, biokemisk eller genetisk testning. Patienterna var tvungna att inte ha några kliniska tecken på hyperammonemi vid rekryteringen och var inte tillåtna att få läkemedel som är kända för att öka ammoniaknivåerna (t.ex.

valproin), öka proteinkatabolismen (t.ex. kortikosteroider), eller ha en signifikant inverkan på njurclearance (t.ex. probenecid).

Glycerolfenylbutyrat påvisade icke-underlägsenhet jämfört med natriumfenylbutyrat med avseende på 24-timmars AUC för ammoniak. Fyrtiofyra patienter utvärderades i denna analys. Genomsnittligt 24-timmars AUC för venöst ammoniak under steady state-dosering var 866 mikromol/l*timme och 977 mikromol/l*timme med glycerolfenylbutyrat respektive natriumfenylbutyrat (n = 44, faktor för geometriskt medelvärde 0,91; 95 % konfidensintervall 0,799, 1,034).

Blodnivåerna av glutamin var, förenligt med plasmanivåer av ammoniak, lägre under behandling med glycerolfenylbutyrat i varje grupp av crossoverstudien (minskning med 44,3 ± 154,43 mikromol/l efter glycerolfenylbutyrat jämfört med NaPBA; p = 0,064, parat *t*-test; p = 0,048, Wilcoxons teckenrangtest).

Öppen okontrollerad förlängningsstudie av vuxna
En långsiktig (12 månader), okontrollerad, öppen studie (Studie 2) genomfördes för att bedöma månatlig ammoniakkontroll och hyperammonemisk kris över en 12-månadersperiod. Totalt 51 vuxna patienter med brist på CPS, OTC, ASS, ASL, ARG och HHH rekryterades i studien och alla utom 6 hade överförts från natriumfenylbutyrat till likvärdiga doser av glycerolfenylbutyrat. De venösa ammoniaknivåerna övervakades månatligen. De genomsnittliga fastande venösa ammoniakvärdena hos vuxna i Studie 2 låg inom normala gränser under långsiktig behandling med glycerolfenylbutyrat (intervall: 6-30 mikromol/l). Av 51 vuxna patienter som deltog i Studie 2 rapporterade 7 patienter (14 %) totalt 10 hyperammonemiska kriser under behandling med glycerolfenylbutyrat, jämfört med 9 patienter (18 %) som hade rapporterat totalt 15 kriser under de 12 månaderna före inskrivning i studien medan de behandlades med natriumfenylbutyrat.

Pediatrisk population

Kliniska studier av pediatriska patienter med UCDs
Effekten för glycerolfenylbutyrat hos pediatriska patienter i åldern 2 månader till 17 år med brist på OTC, ASS, ASL och ARG utvärderades i 2 öppna studier med fast sekvens av övergång från natriumfenylbutyrat till likvärdig dosering av glycerolfenylbutyrat (Studie 3 och Studie 4). Studie 3 hade en varaktighet på 14 dagar och Studie 4 hade en varaktighet på 10 dagar.

Glycerolfenylbutyrat konstaterades ha en icke-underlägsenhet jämfört med natriumfenylbutyrat med avseende på ammoniakkontroll i båda dessa pediatriska studier. I den poolade analysen av korttidsstudierna av barn (Studie 3 och Studie 4) var plasmanivåerna av ammoniak lägre efter byte till glycerolfenylbutyrat. Ammoniak $AUC_{0\text{-}24\ \text{timmar}}$ var 626,79 och 871,72 (mikromol/l)*timme under behandling med glycerolfenylbutyrat respektive natriumfenylbutyrat (n = 26, faktor för geometriskt medelvärde 0,79; 95 % konfidensintervall 0,647, 0,955).

De genomsnittliga blodnivåerna av glutamin var också icke-signifikant lägre efter behandling med glycerolfenylbutyrat jämfört med behandling med natriumfenylbutyrat med -45,2 ± 142,94 mikromol/l (p = 0,135, parat *t*-test; p = 0,114, Wilcoxons teckenrangtest).

Öppna, okontrollerade förlängningsstudier av pediatriska patienter
Långsiktiga (12 månader), okontrollerade, öppna studier genomfördes för att bedöma månatlig ammoniakkontroll och hyperammonemisk kris över en 12-månadersperiod i tre studier (Studie 2, som också rekryterade vuxna, och förlängningar av Studie 3 och Studie 4). Totalt 49 barn i åldern 2 månader till 17 år med brist på OTC, ASS, ASL och ARG rekryterades, och alla utom 1 hade överförts från natriumfenylbutyrat till glycerolfenylbutyrat. De genomsnittliga fastande venösa ammoniakvärdena låg inom normala gränser under långsiktig behandling med glycerolfenylbutyrat (intervall: 17-25 mikromol/l). Av de 49 pediatriska patienter som deltog i dessa förlängningsstudier rapporterade 12 patienter (25 %) totalt 17 hyperammonemiska kriser under behandling med glycerolfenylbutyrat, jämfört med 38 kriser hos 21 patienter (43 %) under de 12 månaderna före inskrivning i studien, medan de behandlades med natriumfenylbutyrat.

En öppen, långsiktig studie (Studie 5) genomfördes för att bedöma ammoniakkontroll hos pediatriska patienter med UCD. Studien rekryterade totalt 45 pediatriska patienter mellan 1 och 17 års ålder med UCD som hade slutfört Studie 2 och säkerhetsförlängningarna av Studie 3 och 4. Studiedeltagandet varade i 0,2 till 5,9 år. De venösa ammoniaknivåerna övervakades minst var sjätte månad. De genomsnittliga venösa ammoniakvärdena hos de pediatriska patienterna i Studie 5 låg inom normalgränserna under långtidsbehandling (24 månader) med glycerolfenylbutyrat (intervall: 15-25 mikromol/l). Av de 45 pediatriska patienterna som deltog i den öppna behandlingen med glycerolfenylbutyrat rapporterade 11 patienter (24 %) totalt 22 hyperammonemiska kriser.

I en ytterligare okontrollerad och öppen klinisk långtidsstudie (24 månader) utvärderades säkerheten för RAVICTI hos 16 UCD-patienter som var yngre än 2 månader och 10 pediatriska patienter med UCD mellan 2 månader och högst 2 år.

Studie av barn yngre än 2 månader
Totalt 16 pediatriska patienter med UCD som var yngre än 2 månader deltog i en okontrollerad och öppen långtidsstudie (24 månader) där 10 patienter bytte från natriumfenylbutyrat till RAVICTI. Tre patient var behandlingsnaiva och tre ytterligare patienter fick gradvis utsatt intravenöst natriumbensoat och natriumfenylacetat medan RAVICTI initierades. Alla patienter bytte framgångsrikt till RAVICTI inom 3 dagar där framgångsrik övergång definierades som inga tecken eller symtom på hyperammonemi och ett venöst ammoniakvärde på mindre än 100 mikromol/l. De genomsnittliga normaliserade venösa ammoniakvärdena hos pediatriska patienter som var yngre än 2 månader låg inom normalgränserna under långvarig behandling med glycerolfenylbutyrat (intervall: 35 till 94 mikromol/l).

Hyperammonemi rapporterades hos 5 (50 %) patienter i åldern < 1 månad (alla fall var allvarliga men inte livshotande) och 1 patient (16,7 %) i åldern 1–2 månader (icke-allvarlig) vilket är förenligt med allvarligare sjukdomstyper som diagnostiseras i neonatalperioden. Möjliga riskfaktorer inkluderade infektionstillstånd, hyperammonemisk kris vid baslinjen och överhoppad dos för 4 av 5 patienter i åldern < 1 månad. Ingen utlösande faktor eller överhoppad dos rapporterades för de båda andra patienterna (en i åldern < 1 månad, en i åldern 1–2 månader). Dosjustering utfördes för 3 patienter i åldern < 1 månad.

Studie av barn mellan 2 månader och högst 2 år
Totalt 10 pediatriska patienter med UCD mellan 2 månader och högst 2 år deltog i en okontrollerad och öppen långtidsstudie (24 månader) där sex patienter bytte från natriumfenylbutyrat till RAVICTI och en patient bytte från natriumfenylbutyrat och natriumbensoat. Två patienter var behandlingsnaiva och en ytterligare patient fick gradvis utsatt intravenöst natriumbensoat och natriumfenylacetat medan RAVICTI initierades.

Nio patienter bytte framgångsrikt till RAVICTI inom 4 dagar, följt av 3 dagar med observation för totalt 7 dagar där framgångsrik övergång definierades som inga tecken och symtom på hyperammonemi och ett venöst ammoniakvärde på mindre än 100 mikromol/l. En ytterligare patient utvecklade hyperammonemi under tredje doseringsdagen och upplevde kirurgiska komplikationer (tarmperforation och peritonit) följt av sondplacering dag 4. Denna patient utvecklade hyperammonemisk kris dag 6 och dog därefter av sepsis efter peritonit orelaterad till läkemedlet. Även om två patienter hade ammoniakvärden dag 7 på 150 mikromol/l respektive 111 mikromol/l, förekom inga tecken eller symtom på hyperammonemi.

Tre patienter rapporterade totalt sju hyperammonemiska kriser definierade som tecken och symtom förenliga med hyperammonemi (t.ex. frekventa kräkningar, illamående, huvudvärk, letargi, irritabilitet, aggressivitet och/eller sömnighet) associerade med höga venösa ammoniaknivåer och kräver medicinsk åtgärd. Hyperammonemiska kriser orsakade kräkningar, infektion i övre luftvägarna, gastroenterit, minskat kaloriintag eller hade ingen identifierad associerad händelse (tre händelser). Det fanns en ytterligare patient som hade en venös ammoniaknivå som översteg 100 mikromol/l som inte var associerad med en hyperammonemisk kris.

Biverkningar sammanfattas i avsnitt 4.8.

Hävande av redan befintlig neurologisk funktionsnedsättning är osannolik efter behandling och neurologisk försämring kan fortsätta hos vissa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

RAVICTI är ett proläkemedel för PBA. Vid oralt intag frigörs PBA från glycerolstommen i magtarmkanalen genom bukspottkörtellipaser. PBA härlett från glycerolfenylbutyrat omvandlas ytterligare genom β-oxidation till PAA.

Hos friska, fastande vuxna försökspersoner som får en enda oral dos på 2,9 ml/m^2 glycerolfenylbutyrat nåddes toppnivåer av PBA, PAA och PAGN i plasma vid 2 timmar, 4 timmar respektive 4 timmar. Vid singeldosadministrering av glycerolfenylbutyrat var plasmakoncentrationerna av PBA kvantifierbara hos 15 av 22 deltagare vid den första provtagningen efter dos (0,25 timmar). Den genomsnittliga högsta koncentrationen (C_{max}) för PBA, PAA och PAGN var 37,0 mikrogram/ml, 14,9 mikrogram/ml respektive 30,2 mikrogram/ml. Hos friska försökspersoner upptäcktes inget intakt glycerolfenylbutyrat i plasma.

Hos friska försökspersoner ökade den systemiska exponeringen för PAA, PBA och PAGN på ett dosberoende sätt. Efter 4 ml glycerolfenylbutyrat i 3 dagar (3 gånger per dag [TID]), var genomsnittligt C_{max} och AUC 66 µg/ml och 930 µg•h/ml för PBA respektive 28 mikrogram/ml och 942 µg•h/ml för PAA. I samma studie var, efter 6 ml glycerolfenylbutyrat i 3 dagar (TID), genomsnittligt C_{max} och AUC 100 µg/ml och 1 400 µg•h/ml för PBA respektive 65 µg/ml och 2 064 µg•h/ml för PAA.

Hos vuxna UCD-patienter som fick flera doser av glycerolfenylbutyrat inträffade högsta plasmakoncentrationer vid steady-state ($C_{max\ ss}$) av PBA, PAA och PAGN 8 timmar, 12 timmar respektive 10 timmar efter dagens första dos. Intakt glycerolfenylbutyrat kunde inte upptäckas i plasma hos UCD-patienter.

Populationsfarmakokinetiska modellerings- och doseringssimulationer tyder på att PBA kommer in i omloppet cirka 70-75 % långsammare när det ges oralt som glycerolfenylbutyrat jämfört med natriumfenylbutyrat samt tyder vidare på att kroppsytan är den mest signifikanta kovariaten som förklarar variabiliteten i PAA-clearance.

Distribution

In vitro var proteinbindningsgraden i human plasma för 14C-märkta metaboliter 80,6 % till 98,0 % för PBA (över 1-250 mikrogram/ml), och 37,1 % till 65,6 % för PAA (över 5-500 mikrogram/ml). Proteinbindningen för PAGN var 7 % till 12 % och inga koncentrationseffekter noterades.

Metabolism

Vid oral administrering hydrolyserar bukspottkörtellipaser glycerolfenylbutyrat och frigör PBA. PBA genomgår β-oxidation till PAA, som konjugeras med glutamin i levern och i njurarna genom enzymet fenylacetyl-CoA: Lglutamin- N-acetyltransferas och bildar PAGN. PAGN elimineras därefter i urinen.

Tecken på mättnad av konjugationen av PAA och glutamin för att bilda PAGN observerades genom ökningar i förhållandet av plasmanivåer av PAA-till-PAGN med ökande dos och med ökande svårighetsgrad av leverfunktionsnedsättning.

Hos friska försökspersoner var, efter administrering av 4 ml, 6 ml och 9 ml 3 gånger per dag i 3 dagar, förhållandet för genomsnittligt $AUC_{0\text{-}23h}$ för PAA-till-PAGN 1, 1,25 respektive 1,6. I en separat studie, av patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B och C), låg förhållandena för genomsnittliga värden för PAA-till-PAGN bland alla patienter som doserades med 6 ml och 9 ml två gånger per dag i

intervallet från 0,96 till 1,28, och för patienter doserade med 9 ml två gånger per dag i intervallet 1,18-3,19.

I *in vitro*-studier observerades den specifika aktiviteten av lipaser för glycerolfenylbutyrat i följande fallande ordning: bukspottkörteltriglyceridlipas, karboxylesterlipas och bukspottkörtellipas-relaterat protein 2. Dessutom hydrolyserades glycerolfenylbutyrat *in vitro* genom esteraser i human plasma. I dessa *in vitro*-studier gav en fullständig eliminering av glycerolfenylbutyrat inte molarekvivalent PBA, vilket tyder på en bildning av mono- eller bis-estermetaboliter. Bildningen av mono- eller bis-estrar studerades dock inte hos människor.

Eliminering

Den genomsnittliga (standardavvikelse) andelen administrerat PBA eliminerat som PAGN var cirka 68,9 % (17,2) hos vuxna och 66,4 % (23,9) hos pediatriska UCD-patienter i steady-state. PAA och PBA stod för mindre urinmetaboliter, var och en motsvarande <1 % av den administrerade dosen av PBA.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion
I en studie av patienter med kliniskt dekompenserad levercirros och hepatisk encefalopati (Child-Pugh B och C), var det genomsnittliga C_{max} för PAA 144 µg/ml (intervall: 14-358 µg/ml) efter daglig dosering med 6 ml glycerolfenylbutyrat två gånger per dag, medan det genomsnittliga C_{max} för PAA var 292 µg/ml (intervall: 57-655 µg/ml) efter daglig dosering med 9 ml glycerolfenylbutyrat två gånger per dag. Förhållandet för genomsnittliga värden för PAA till PAGN bland alla patienter som doserades med 6 ml BID låg i intervallet från 0,96 till 1,28 och för patienter som doserades med 9 ml BID i intervallet 1,18-3,19. Efter flera doser var en PAA-koncentration på >200 µg/l förknippad med ett förhållande för plasmakoncentrationer av PAA-till-PAGN högre än 2,5.

Dessa resultat tyder sammantaget på att omvandling av PAA till PAGN kan hämmas hos patienter med svår nedsättning av leverfunktionen och att ett PAA-till-PAGN-förhållande i plasma på >2,5 identifierar patienter i riskzonen för förhöjda PAA-nivåer.

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för glycerolfenylbutyrat hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive de med njursjukdom i slutstadiet (end-stage renal disease, ESRD) eller de som står på hemodialys, har inte studerats.

Kön
Hos friska vuxna försökspersoner konstaterades en könsbunden effekt för alla metaboliter, där kvinnor vanligen hade högre plasmakoncentrationer av alla metaboliter än män vid en given dosnivå. Hos friska kvinnliga försökspersoner var genomsnittligt C_{max} för PAA 51 % och 120 % högre än hos manliga försökspersoner efter administrering av 4 ml respektive 6 ml 3 gånger per dag i 3 dagar. Det dosnormaliserade genomsnittliga $AUC_{0\text{-}23h}$ för PAA var 108 % högre hos kvinnor än hos män. Dosering hos UCD-patienter måste dock vara individualiserad baserat på patientens specifika metabolismbehoven och kvarstående enzymkapacitet, oavsett kön.

Pediatrisk population
Populationsfarmakokinetiska modellerings- och doseringssimulationer tyder på att kroppsyta är den mest signifikanta kovariaten som förklarar variabiliteten i PAA-clearance. PAA-clearance var 7,1 l/timme, 10,9 l/timme, 16,4 l/timme respektive 24,4 l/timme, för UCD-patienter i åldrarna ≤2, 3 till 5, 6 till 11 och 12 till 17 år. Hos 16 pediatriska patienter yngre än 2 månader var PAA-clearance 3,8 l/timme. Hos 7 pediatriska patienter mellan 2 månader och högst 2 år som fick RAVICTI i upp till 12 månader ökade inte koncentrationerna av PAA, PBA och PAGN inte under behandlingsperioden och de totala genomsnittliga koncentrationerna av PAA, PBA och PAGN hos dessa patienter var desamma som de som observerades i äldre pediatriska åldersgrupper.

Den genomsnittliga toppkvoten för PAA till PAGN hos UCD-patienter mellan födelse och högst 2 månader var högre (medelvärde: 1,65; intervall 0,14 till 7,07) än hos UCD-patienter mellan 2 månader och högst 2 år (medelvärde 0,59; intervall 0,17 till 1,21). Ingen PAA-toxicitet observerades hos patienter < 2 månader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dos toxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Carcinogenecitet

I en råttstudie orsakade glycerolfenylbutyrat en statistiskt signifikant ökning av incidensen av acinarcellsadenom i bukspottkörteln, karcinom samt kombinerat adenom eller karcinom hos han- och honråttor, vid en dos på 4,7 och 8,4 gånger dosen hos vuxna patienter, (6,87 ml/m^2/dag baserat på kombinerade AUC för PBA och PAA). Incidensen för följande tumörer ökade också hos honråttor: follikulärt celladenom i sköldkörteln, karcinom och kombinerat adenom eller karcinom, adrenokortikalt kombinerat adenom eller karcinom, cervikalt schwannom, stromapolyp i livmoder och livmoderslemhinna samt kombinerad polyp eller sarkom.

Glycerolfenylbutyrat var inte tumörframkallande i doser upp till 1 000 mg/kg/dag i en 26-veckors musstudie.

Glycerolfenylbutyrat har testats i en rad olika *in vitro*- och *in vivo*-studier av gentoxicitet och har inte uppvisat någon gentoxisk aktivitet.

Fertilitetsnedsättning
Glycerolfenylbutyrat hade ingen effekt på fertiliteten eller den reproduktiva funktionen hos han- och honråttor vid kliniska exponeringsnivåer, vid orala doser upp till cirka 7 gånger dosen hos vuxna patienter observerades dock både maternell toxicitet och hantoxicitet och antalet icke levnadsdugliga embryon ökade.

Utvecklingsstudier
Oral administrering av glycerolfenylbutyrat under den organbildande perioden hos råttor och kaniner hade ingen effekt på embryo-foster-utvecklingen vid 2,7 respektive 1,9 gånger dosen hos vuxna patienter. Maternell toxicitet och biverkningar på embryo-fosterutveckling, inklusive minskad fostervikt och halsrevben, observerades i en råttstudie med en dos som var cirka 6 gånger dosen hos vuxna patienter, baserat på kombinerade AUC för PBA och PAA. Inga utvecklingsabnormaliteter observerades hos råttor till och med dag 92 postpartum efter oral administrering hos dräktiga råttor, under organbildningen och mjölkbildning.

Studie av ungdjur
I en råttstudie av ungdjur med daglig oral dosering utförd postpartum dag 2 till och med parning och dräktighet efter mognad, var den terminala kroppsvikten dosberoende minskad hos han- och honråttor, med upp till 16 % respektive 12 %. Fertiliteten (antal dräktiga råttor) minskade med upp till 25 %, vid en dos som var 2,6 gånger dosen hos vuxna patienter. Embryotoxicitet (ökad resorption) och minskad kullstorlek observerades också.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att flaskan har öppnats första gången måste läkemedlet användas inom 14 dagar och flaskan och dess innehåll slängas, även om den inte är tom.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av genomskinligt, typ III-glas, med barnsäker förslutning av högdensitetspolyetylen (HDPE) med integrerad sprutadapter..

Varje flaska innehåller 25 ml vätska.

Förpackningsstorlek: 1 flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Baserat på förskriven doseringsvolym ska patienten rådas att skaffa CE-märkta orala sprutor från apoteket med lämplig storlek för dosen och kompatibla med sprutadaptern i flaskan.

En oral spruta ska användas varje dag. Den orala sprutan ska inte sköljas mellan dagliga doser, eftersom introduktionen av vatten förstör glycerolfenylbutyrat. Den orala sprutan ska kasseras efter den sista dosen varje dag.

Den kemiska kompatibiliteten för glycerolfenylbutyrat med nasogastriska sonder, gastrostomisonder och nasojejunala sonder av medicinskt silikon har påvisats. *In vitro*-studier för att utvärdera det procentuella utbytet av total levererad dos med nasogastrisk sond eller gastrostomisond visade att det procentuella dosutbytet var >99 % för doser > 1 ml och 70 % för en dos på 0,5 ml. Det rekommenderas därför att endast nasogastriska sonder, nasojejunala sonder eller gastrostomisonder används för att administrera doser ≥1 ml. Om det är nödvändigt att administrera en dos på 0,5 ml eller mindre med sådan nasogastrisk sond, gastrostomisond eller nasojejunal sond, ska det låga läkemedelsutbytet beaktas vid doseringen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1062/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 november 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 25/08/2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Sverige

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RAVICTI 1,1 g/ml oral vätska
glycerolfenylbutyrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml vätska innehåller 1,1 g glycerolfenylbutyrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral vätska.
1 25 ml flaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral eller gastroenteral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Ska användas inom 14 dagar efter öppnande.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1062/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RAVICTI

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT FÖR FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RAVICTI 1,1 g/ml oral vätska
glycerolfenylbutyrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml vätska innehåller 1,1 g glycerolfenylbutyrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral vätska.
25 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral eller gastroenteral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Ska användas inom 14 dagar efter öppnande.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1062/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

RAVICTI 1,1 g/ml oral vätska
glycerolfenylbutyrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad RAVICTI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar RAVICTI
3. Hur du tar RAVICTI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur RAVICTI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad RAVICTI är och vad det används för

RAVICTI innehåller den aktiva substansen ”glycerolfenylbutyrat”, som används för att behandla sex kända ”ureacykelrubbningar” (UCDs) hos vuxna och barn. UCDs inkluderar brist på ett visst leverenzym såsom karbamoylfosfatsyntetas I (CPS), ornitinkarbamoyltransferas (OTC), argininosuccinatsyntetas (ASS), argininosuccinatlyas (ASL), arginas I (ARG) och ornitin-translokasbrist hyperammonemi-hyperornitinemi-homocitrullinemi-syndrom (HHH).

RAVICTI måste användas tillsammans med proteinreducerad kost och, i vissa fall, en diet med kosttillskott såsom essentiella aminosyror (arginin, citrullin, proteinfria kaloritillskott).

Om ureacykelrubbningar
- Vid ureacykelrubbningar kan kroppen inte göra sig av med kvävet från det protein som vi äter.
- Normalt omvandlar kroppen överskottet av kväve i proteinet till ett restämne kallat ”ammoniak”. Levern tar bort ammoniak från kroppen genom en cykel kallad ”ureacykeln”.
- Vid ureacykelrubbningar kan kroppen inte producera tillräckligt med leverenzymer för att ta bort överskottet av kväve.
- Detta innebär att ammoniak byggs upp i kroppen. Om ammoniak inte tas bort från kroppen kan det skada hjärnan och leda till låga medvetandenivåer eller koma.
- Ureacykelrubbningar är sällsynta.

Hur RAVICTI fungerar
RAVICTI hjälper kroppen att göra sig av med överskott av kväve. Detta minskar mängden ammoniak i kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du tar RAVICTI

Ta inte RAVICTI
- om du är allergisk mot glycerolfenylbutyrat
- om du har akut hyperammonemi (höga nivåer av ammoniak i ditt blod), vilket kräver en snabbare insats (se också ”Varningar och försiktighet”).

Om du inte är säker på om ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar RAVICTI.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar RAVICTI:
- om du har problem med njurarna eller levern - skälet är att RAVICTI tas bort från kroppen via njurarna och levern
- om du har problem med bukspottkörteln, magen eller tarmarna - dessa organ ansvarar för att RAVICTI tas upp i kroppen.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du inte är säker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar RAVICTI.

I vissa fall som exempelvis vid infektion eller efter en operation, kan mängden ammoniak stiga trots behandling med detta läkemedel och skada hjärnan (hyperammonemisk encefalopati).

I andra fall stiger mängden ammoniak i blodet snabbt. I så fall kommer RAVICTI inte att hindra nivån av ammoniak i blodet från att bli allvarligt hög. Höga nivåer av ammoniak leder till att man mår illa (illamående), kräks eller känner sig förvirrad.
Tala om för läkaren eller åk direkt till sjukhuset om du märker något av dessa tecken.

Laboratorietester kommer att behövas så att läkaren kan bestämma och upprätthålla rätt dos för dig.

Andra läkemedel och RAVICTI
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel, som kan vara mindre effektivt när det används tillsammans med RAVICTI. Om du tar dessa läkemedel kan du behöva regelbundna blodtester:
- midazolam och barbiturater - används för sedering, sömnsvårigheter eller epilepsi
- preventivmedel

Tala också om för läkare om du använder något av följande läkemedel, eftersom de kan öka mängden ammoniak i kroppen eller förändra hur RAVICTI verkar:
- kortikosteroider - används för att behandla inflammerade områden i kroppen
- valproat - ett läkemedel för epilepsi
- haloperidol - används för att behandla vissa psykiska hälsoproblem
- probenecid - för att behandla höga nivåer av urinsyra i blodet som kan orsaka gikt (hyperurikemi)
- lipashämmare (som orlistat) – används för att behandla fetma
- lipas vid bukspottkörtelersättningsbehandlingar

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du inte är säker), tala med läkare innan du tar RAVICTI.

Graviditet, amning och fertilitet
- Om du är gravid, tala med läkare innan du tar RAVICTI. Om du blir gravid medan du tar RAVICTI, tala med läkare. RAVICTI ska inte användas under graviditet, eftersom en risk för ditt ofödda barn inte kan uteslutas.
- Om du är en kvinna som kan bli gravid, måste du använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med RAVICTI. Tala med läkare om den bästa preventivmetoden för dig.
- Du ska diskutera med läkaren innan du planerar att amma medan du använder RAVICTI. Ett beslut måste fattas om du ska amma eller sluta ta RAVICTI med hänsyn till nyttan av behandlingen för dig och fördelarna med att amma för ditt barn. Skälet är att RAVICTI kan utsöndras i bröstmjölk och en risk för det nyfödda/spädbarnet inte kan uteslutas.

Körförmåga och användning av maskiner
RAVICTI kan kraftigt påverka förmågan att köra och använda maskiner. När du tar RAVICTI kan du känna dig yr eller få huvudvärk. Kör inte eller använd maskiner medan du har dessa biverkningar.

3. Hur du tar RAVICTI

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du måste följa en särskild proteinfattig diet under behandlingen med RAVICTI.
- Denna diet kommer att designas för dig av läkaren och dietisten.
- Du måste följa denna diet noggrant.
- Du kan behöva ta tillskott av aminosyraberedningar.
- Du kommer att behöva behandling och följa en diet under hela livet såvida du inte genomgår en lyckad levertransplantation.

Hur mycket man ska ta
Läkaren talar om för dig hur mycket RAVICTI du ska ta varje dag.
- Din dagliga dos kommer att vara beroende av din storlek och vikt, mängden protein i din diet, och hur just din ureacykelrubbning ser ut.
- Läkaren kan ge dig en lägre dos om du har njur- eller leverproblem.
- Du kommer att behöva ta regelbundna blodtester så att läkaren kan bestämma vilken dos som är den rätta för dig.
- Läkaren kan säga till dig att ta RAVICTI mer än 3 gånger varje dag. Hos små barn brukar det vara 4 till 6 gånger per dag. Det måste gå minst 3 timmar mellan varje dos.

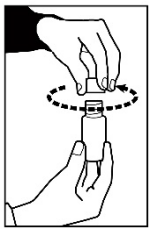
Att ta detta läkemedel
Läkaren kommer att tala om för dig hur du ska ta RAVICTI oral vätska. Det kan tas på följande sätt:
- via munnen
- genom en sond som går genom magen (buken) till tarmarna - en så kallad gastrostomisond
- genom en sond som går genom näsan till magen - en så kallad nasogastrisk sond

Ta RAVICTI via munnen om läkaren inte ger dig andra anvisningar.

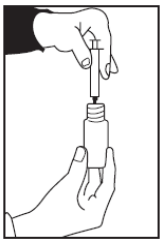
RAVICTI och måltider
Ta RAVICTI samtidigt med eller direkt efter en måltid. Små barn ska få läkemedlet under eller direkt efter ett måltidstillfälle.

Att mäta upp dosen
- Använd en oral spruta för att mäta upp din dos.
- Du ska ha RAVICTI-flaskan tillsammans med en oral spruta för att ge korrekt mängd med RAVICTI.

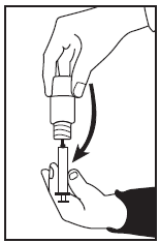
1. Öppna flaskan med RAVICTI genom att trycka ner locket och vrida till vänster.



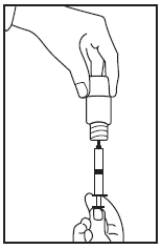
2. Placera spetsen på den orala sprutan i den integrerade sprutadaptern i flaskan.



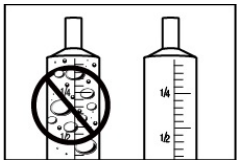
3. Vänd flaskan upp och ned med den orala sprutan fortfarande på plats.



4. Fyll den orala sprutan genom att dra tillbaka kolven tills dess att sprutan är fylld med den mängd av RAVICTI-vätska som din läkare sagt att du ska ta.
   - OBS! Om det är möjligt, använd den orala spruta som har den ml-storlek som är närmast (men inte mindre än) den rekommenderade dosen (till exempel, använd en oral spruta på 1 ml om dosen är 0,8 ml).

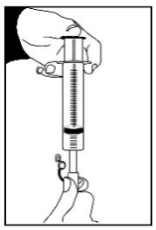


5. Knacka på den orala sprutan för att avlägsna luftbubblor och se till att du har fyllt den med rätt mängd vätska.

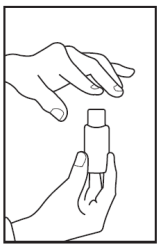


6. Svälj vätskan från den orala sprutan eller fäst den orala sprutan vid en gastrostomisond eller nasogastrisk sond.

7. **Viktigt:** Tillsätt eller rör inte ned RAVICTI i större mängder vätska, som vatten eller juice, då RAVICTI är tyngre än de flesta vätskor. Att blanda RAVICTI med stora mängder vätska kan leda till att du kanske inte får hela dosen.
8. RAVICTI kan tillsättas till små mängder mjuk mat som ketchup, läkemedelsberedningar, äpplemos eller pumpapuré.
9. Om volymen på din orala spruta är mindre än den dos du ordinerats måste du upprepa dessa steg för att få hela din dos. Använd en och samma orala spruta för alla doser som tas varje dag.
10. När du har tagit hela din dos, drick lite vatten för att se till att du inte har kvar något läkemedel i munnen, eller använd en ny oral spruta för att spola gastrostomisonden eller den nasogastriska sonden med 10 ml vatten. För att undvika att det kommer vatten i läkemedlet, ska sprutan som används till sköljning av gastrostomisonden eller den nasogastriska sonden inte användas till uppmätning av doser av RAVICTI.



11. Tillslut flaskan genom att skruva på locket.



12. **Viktigt:** Skölj inte den orala sprutan mellan de dagliga doserna eftersom vatten gör så att glycerolfenylbutyrat bryts ner. Om RAVICTI kommer i kontakt med vatten kommer vätskan att få ett grumligt utseende. Förvara flaskan och den orala sprutan på en ren och torr plats mellan doseringstillfällena.
13. Kassera den orala sprutan efter dagens sista dos. Återanvänd inte den orala sprutan till uppmätning av doser av RAVICTI en annan dag.
14. Överblivna oanvända sprutor ska sparas för att användas med en annan flaska. Varje flaska ska kasseras efter 14 dagar.

Om du har tagit för stor mängd av RAVICTI
Om du tar mer av detta läkemedel än du ska, tala med läkare.

Om du märker något av följande tecken, tala med läkare eller åk direkt till ett sjukhus eftersom detta kan vara tecken på överdos eller hög ammoniaknivå:
- känsla av sömnighet, trötthet, yrsel eller ibland förvirring
- huvudvärk
- smakförändringar
- hörselproblem
- känsla av förvirring
- försämrad förmåga att komma ihåg saker
- befintliga neurologiska sjukdomar kan förvärras

Om du har glömt att ta RAVICTI
Om du har glömt att ta en dos, ta den missade dosen så snart du kommer ihåg. Men, för vuxna, om nästa dos är om mindre än 2 timmar ska du hoppa över den och ta nästa dos som vanligt.
För barn: om nästa dos är om mindre än 30 minuter, hoppa över den och ge nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta RAVICTI
Du kommer att behöva ta detta läkemedel och följa en särskild proteinfattig diet under hela ditt liv. Sluta inte ta RAVICTI utan att tala med läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du märker några biverkningar.
Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer
- svullen mage eller magsmärta, förstoppning, diarré, halsbränna, gaser, kräkning, illamående, smärta i munnen, kväljningar
- svullnad i händer eller fötter, känsla av trötthet,
- yrsel, huvudvärk eller skakningar
- minskad eller ökad aptit, att inte vilja äta viss mat
- blödningar mellan menstruationsperioderna, akne, onormal hudlukt
- tester som visar ökade leverenzymnivåer, obalans av blodsalter, låga nivåer av en typ av vita blodceller (lymfocyter) eller låga nivåer av vitamin D

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
- muntorrhet
- rapningar, magvärk eller obehagskänsla, förändrad avföring som t.ex. oljig avföring, akut behov att få tömma tarmen, smärtsam avföring, inflammation i mun och läppar
- hungerkänsla,
- ökad temperatur,
- värmevallningar
- smärta i gallblåsa,
- smärta i urinblåsa
- ryggsmärta, ledsvullnad, muskelspasmer, smärta i armar och ben, hälsporre
- virusinfektion i magen
- stickningar, känsla av stark rastlöshet, sömnighet, dåsighet, talsvårigheter, känsla av förvirring, nedstämdhet förändrad smak
- menstruationsperioderna upphör eller är oregelbundna,
- röststörningar, näsblod, nästäppa, halsont,
- håravfall, mer svettning än normalt, kliande utslag,
- ojämna hjärtslag,
- nedsatt sköldkörtelfunktion
- viktförlust eller viktökning
- tester som visar högre eller lägre nivåer av kalium i blodet
- tester som visar högre nivåer av triglycerider, lågdensitetslipoprotein eller vita celler i blodet
- tester som visar onormalt EKG (elektrokardiogram)
- tester som visar att protrombintiden är förlängd
- tester som visar låga albuminnivåer i blodet

Biverkningar hos barn som är yngre än 2 månader
Följande biverkningar har observerats i en klinisk studie som omfattade 16 patienter som var yngre än 2 månader:
- diarré, förstoppning, gaser, uppstötningar av maginnehåll, dålig aptit
- utslag
- minskat antal röda blodkroppar
- ökat antal blodplättar (kan orsaka blodpropp)
- förhöjda leverenzymer
- minskade aminosyranivåer

Biverkningar hos barn mellan 2 månader och högst 2 år
- diarré, förstoppning
- eksem, räfflade naglar, hudutslag

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur RAVICTI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte RAVICTI efter det utgångsdatum som anges på kartongen och på flaskans etikett efter bokstäverna ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. När flaskan väl har öppnats måste du använda ditt läkemedel inom 14 dagar. Flaskan ska slängas även om den inte är tom.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är glycerolfenylbutyrat.
- Varje ml vätska innehåller 1,1 g glycerolfenylbutyrat. Detta motsvarar en densitet på 1,1 g/ml.
- Det finns inga andra innehållsämnen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Vätskan är fylld i en genomskinlig glasflaska på 25 ml som är försluten med ett barnskyddande lock av plast.
För att säkerställa korrekt dosering av RAVICTI, kan CE-märkta orala sprutor som är av lämplig storlek för dosen och som passar ihop med den integrerade sprutadaptern köpas på apotek. Fråga din läkare eller apotekspersonal om vilken typ av sprutor du ska köpa baserat på den förskrivna doseringsvolymen.

Innehavare av godkännande för försäljning
Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sverige

Tillverkare
Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Sverige

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrike

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: http://www.ema.europa.eu. Där finns även länkar till andra webbplatser om sällsynta sjukdomar och behandlingar.