I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RAVICTI 1,1 g/ml belsőleges folyadék

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1,1 g glicerin-fenilbutirátot tartalmaz milliliterenként. Ez 1,1 g/ml sűrűségnek felel meg.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges folyadék.
Átlátszó, színtelen vagy halványsárga folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A RAVICTI kiegészítő kezelésként önmagában csak fehérjebevitel korlátozásával és/vagy aminosav-kiegészítéssel nem kezelhető betegek számára javallott a karbamidciklus idült zavarainak (urea cycle disorders, UCD-k) kezelésére, beleértve a karbamoil-foszfát-szintetáz I (carbamoyl phosphate synthetase, CPS), az ornitin-karbamoil-transzferáz (ornithine transcarbamylase, OTC), argininoszukcinát-szintetáz (argininosuccinate synthetase, ASS), argininoszukcinát-liáz (argininosuccinate lyase, ASL), argináz I (ARG) hiányát, és az ornitin-transzlokáz hiánya miatt kialakuló hyperammonaemia-hyperornitinaemia-homocitrullinaemia (HHH) szindrómát.

A RAVICTI szedése során az ételekkel történő fehérjebevitelt korlátozni kell, és egyes esetekben étrend-kiegészítőket (pl. esszenciális aminosavakat, arginint, citrullint, fehérjementes kalóriapótlókat) kell szedni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A RAVICTI-t az UCD kezelésében jártas orvosnak kell felírnia.

Adagolás

A RAVICTI szedése során a naponta elfogyasztott fehérjemennyiséget korlátozni kell, és néha táplálékkiegészítőket (pl. esszenciális aminosavakat, arginint, citrullint, fehérjementes kalóriapótlókat) kell szedni a növekedés és fejlődés elősegítéséhez szükséges napi fehérjebevitel függvényében.

A napi adagot egyénileg kell beállítani a beteg fehérjetoleranciája és a szükséges napi fehérjebevitele függvényében.

A RAVICTI-t vélhetőleg élethosszig szedni kell, kivéve ha orthotop májtranszplantációra kerül sor.

Felnőttek és gyermekek
A fenilbutánsavval még nem kezelt betegek és a nátrium-fenilbutirátról vagy nátrium-fenil-acetát/nátrium-benzoát injekcióról RAVICTI-re átálló betegek ajánlott dózisa különbözik.

A RAVICTI ajánlott teljes napi dózisa 4,5 ml/m^2/nap – 11,2 ml/m^2/nap (5,3 g/m^2/nap – 12,4 g/m^2/nap) tartományba esik, és a testfelület alapján számítják, és figyelembe kell venni a következőket:

A teljes napi dózist egyenlő mennyiségekre kell osztani, és minden étkezéskor vagy etetéskor kell beadni (pl. naponta három–hat alkalommal). Minden adag térfogatát legközelebbi 0,1 ml-re kell felkerekíteni a 2 évesnél fiatalabb betegek esetében, és 0,5 ml-re kell felkerekíteni 2 éves és idősebb betegek esetében.

A fenilbutiráttal még nem kezelt betegek ajánlott kezdő dózisa
- 8,5 ml/m^2/nap (9,4 g/m^2/nap) olyan betegeknél, akiknek testfelszíne (BSA) < 1,3 m^2
- 7 ml/m^2/nap (8 g/m^2/nap) olyan betegeknél, akiknek testfelszíne ≥ 1,3 m^2

A nátrium-fenilbutirátról RAVICTI-re átálló betegek kezdő dózisa
A nátrium-fenilbutirátról RAVICTI-re átálló betegeknek ugyanolyan mennyiségű fenilbutánsavat tartalmazó RAVICTI adagot kell kapniuk. Az átszámítás a következő módon történik:
- A RAVICTI teljes napi dózisa (ml) = a nátrium-fenilbutirát tabletták teljes adagja (g) × 0,86
- A RAVICTI teljes napi dózisa (ml) = a nátrium-fenilbutirát por teljes adagja (g) × 0,81

A kezdő dózis a nátrium-fenil-acetát/nátrium-benzoát injekcióról RAVICTI-re átálló betegeknél:
Stabil állapot és kontrollált ammóniaszint elérése után a nátrium-fenil-acetát/nátrium-benzoát alkalmazásáról RAVICTI-re átálló betegeknek a kezelési tartomány felső határának megfelelő dózist (11,2 ml/m^2/nap) kell kapniuk, és a plazma ammóniaszintjét mérni kell, hogy támpontként szolgáljon a további adagolás meghatározásához.

A stabilizált állapotú, már nem hyperammonaemiás betegek esetében az ajánlott napi adagolási rend 8,5-11,2 ml/m^2/nap legfeljebb 24 órán keresztül, a következők szerint:

- 1. lépés: a nátrium-fenil-acetát/nátrium-benzoát dózis 100%-a és a RAVICTI-dózis 50%-a 4-8 órán át;
- 2. lépés: a nátrium-fenil-acetát/nátrium-benzoát dózis 50%-a és a RAVICTI-dózis 100%-a 4-8 órán át;
- 3. lépés: a nátrium-fenil-acetát/nátrium-benzoát dózis leállítása, és a RAVICTI folytatása teljes adagban, az etetéseknek megfelelően 4-8 órán át.

Ebben a korcsoportban a farmakodinámiás és farmakokinetikai jellemzőkre vonatkozó adatokat illetően lásd az 5.1 és 5.2 pontot.

A dózis beállítása és monitorozása felnőtteknél és gyermekeknél:
A napi dózist egyénileg kell beállítani a beteg becsült karbamidszintézis-kapacitása, ha van ilyen, a fehérjetoleranciája és a növekedés és fejlődés elősegítéséhez szükséges napi fehérjebevitele függvényében. Az étkezési fehérje körülbelül 16 tömegszázalék nitrogént tartalmaz. Tekintettel arra, hogy az étkezési nitrogénbevitel körülbelül 47%-a feleslegként választódik ki, és a beadott 4-fenilbutánsav (4-phenylbutyric acid, PBA) adagnak körülbelül 70%-a fenil-acetil-glutamin (urinary phenylacetylglutamine, U-PAGN) formájában a vizelettel választódik ki, a kezdeti becsült glicerin-fenilbutirát adag egy 24 órás időszakra 0,6 ml glicerin-fenilbutirát a 24 órás időszakban elfogyasztott minden gramm fehérjére számítva, feltételezve, hogy a glicerin-fenilbutirát az összes felesleges nitrogént fedezi és ez fenil-acetil-glutamin (PAGN) formájában választódik ki.

Beállítás plazmaammónia alapján
A glicerin-fenilbutirát adagját úgy kell beállítani, hogy a 6 éves és annál idősebb betegeknél az éhgyomri plazmaammónia szintje kisebb legyen a normálérték felső határának felénél. Csecsemők és (általában 6 évesnél fiatalabb) kisgyermekek esetében, akiknél a gyakori etetés miatt problematikus az éhgyomri ammónia értékét megállapítani, a reggeli első ammóniaszintet kell a normálérték felső határa alatt tartani.

Beállítás a vizeletben lévő fenil-acetil-glutamin alapján
U-PAGN mérések útmutatóként használhatók a glicerin-fenilbutirát adagjának beállításához és az utasítások betartásának ellenőrzéséhez. A 24 óra alatt kiválasztott minden gramm U-PAGN 1,4 gramm elfogyasztott fehérje által termelt felesleges nitrogént fedez. Ha az U-PAGN kiválasztás nem elegendő

a napi fehérjebevitel fedezésére, és az éhgyomri ammónia nagyobb a normálérték ajánlott felső határának felénél, akkor a glicerin-fenilbutirát adagját növelni kell. Az adagbeállítás mennyiségének megállapításához figyelembe kell venni a nem fedezett fehérjebevitel mennyiségét, ahogy azt a 24 órás U-PAGN-szint és a minden elfogyasztott gramm fehérjéhez szükséges becsült glicerin-fenilbutirát adag jelzi.

Az alábbi szinteknél kisebb pillanatnyi U-PAGN koncentrációk a gyógyszer helytelen alkalmazását és/vagy az utasítások betartásának elmulasztását jelezhetik:
- 9.000 mikrogramm (µg)/ml 2 évesnél fiatalabb betegeknél
- 7.000 mikrogramm (µg)/ml olyan betegeknél, akiknek életkora ≥ 2 év, és a testfelszínük ≤ 1,3
- 5.000 mikrogramm (µg)/ml olyan betegeknél, akiknek életkora ≥ 2 év, és a testfelszínük > 1,3

Ha a pillanatnyi U-PAGN koncentrációk e szintek alá csökkennek, ellenőrizni kell a gyógyszer szedésére vonatkozó utasítások betartását, és/vagy a gyógyszer alkalmazásának hatékonyságát (pl. etetőcsővel), és az ammóniaszint optimális kontrollja érdekében (a 2 évesnél fiatalabb betegek esetében a normálértéken belüli és az ennél idősebb betegeknél, éhgyomorra a normálérték felső határának kevesebb, mint fele), az utasításokat betartó betegeknél megfontolandó a glicerin-fenilbutirát adag növelése.

Beállítás a plazma fenil-acetát és a fenil-acetil-glutamin alapján
Az olyan tünetek, mint a hányás, hányinger, fejfájás, aluszékonyság, zavartság, vagy álmosság magas ammóniaszint hiánya esetén, illetve az interkurrens betegségek fenilecetsav (PAA) mérgezésre utalhatnak (lásd 4.4 pont, PAA mérgezés). Ennélfogva a plazma PAA és a PAGN szintek mérése hasznos útmutatásul szolgálhat az adagoláshoz. A plazma (egyaránt µg/ml-ben mért) PAA/PAGN aránya a megfigyelések szerint általában 1-nél kisebb a PAA akkumuláció nélküli betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a PAA/ PAGN aránya 2,5-nél nagyobb, a glicerin-fenilbutirát adag további növelése esetleg még akkor sem növeli a PAGN képződését, ha a plazma PAA koncentrációk nőnek a konjugációs reakció telítődése miatt. Ezekben az esetekben az adagolás gyakoriságának növelése kisebb plazma PAA szintet és PAA/PAGN arányt eredményezhet. A glicerin-fenilbutirát adagjának módosítása esetén az ammóniaszinteket szorosan monitorozni kell.

N-acetil-glutamát szintáz (n-acetylglutamate synthase, NAGS) és CITRIN (2-es típusú citrullinaemia) hiány
A RAVICTI biztonságosságát és hatásosságát N-acetil-glutamát szintáz (NAGS) és CITRIN (2-es típusú citrullinaemia) hiányban szenvedő betegek kezelésében nem igazolták.

Gyermekek és serdülők
Az adagolás a felnőtt, gyermek és serdülő betegek esetében azonos.

Kimaradt dózis

A kimaradt dózist a lehető leghamarabb be kell venni. Ha azonban a következő dózis bevétele felnőtteknél 2 órán, gyermekeknél 30 percen belül esedékes, akkor a kimaradt dózist ki kell hagyni, folytatva a szokásos adagolási rendet. Az kimaradt dózis pótlására nem szabad kétszeres adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 évesek vagy annál idősebbek)
A RAVICTI klinikai vizsgálataiban még nem vett részt kellő számban ≥ 65 éves alany, hogy meg lehessen határozni, másképpen reagálnak-e, mint a fiatalabb vizsgálati alanyok. Idős betegeknél a dózis megválasztásakor óvatosnak kell lenni, az adagolást a dózistartomány alsó határánál kell kezdeni, figyelembe véve a csökkent máj-, vese-, illetve kardiális funkciók gyakoribb előfordulását, valamint a kísérőbetegségeket és egyéb kezeléseket.

Májkárosodás
Mivel a PAA a májban alakul át PAGN, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegek csökkent átalakítási képességgel és nagyobb plazma PAA-szinttel, valamint plazma PAA/PAGN aránnyal rendelkezhetnek. Az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt és gyermek betegek számára az adagolást az ajánlott dózistartomány alsó határán kell kezdeni (4,5 ml/m^2/nap), és a beteg ammóniaszintje kontroll alatt tartásához szükséges legalacsonyabb adagon kell tartani. A 2,5-nél nagyobb plazma PAA/PAGN arány a PAA PAGN-ná való átalakulási kapacitásának telítődését, valamint az adag csökkentésének és/vagy az adagolás gyakorisága növelésének a szükségességét jelezheti. A plazma PAA/PAGN aránya hasznos lehet a dózis monitorozására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás
Nem végeztek vizsgálatokat vesekárosodásban és UCD-ben szenvedő betegekkel; a glicerin-fenilbutirát biztonságossága vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem ismert. A RAVICTI-t óvatosan kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezeknél a betegeknél az adagolást lehetőleg a vér ammóniaszintje kontroll alatt tartásához szükséges legkisebb adaggal kell kezdeni, és azt kell fenntartani.

Az alkalmazás módja

Per os vagy gastroenteralis alkalmazás.

A RAVICTI-t étkezés közben kell bevenni, és közvetlenül a szájba kell beadni a szájfecskendővel. Ne öntse, és ne keverje bele a gyógyszert más, nagy mennyiségű folyadékba, mivel a glicerin-fenilbutirát nehezebb a víznél, és előfordulhat, hogy kisebb mennyiséget ad be. Kompatibilitási vizsgálatokat végeztek (lásd 4.5 pont). A RAVICTI beleönthető kis mennyiségű almaszószba, ketchupba vagy sütőtökpürébe, és 2 órán belül el kell fogyasztani, ha szobahőmérsékleten (25 °C) tárolják. A gyógyszer belekeverhető tápszerekbe (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree és Citrulline), és 2 órán belül el kell fogyasztani, ha 25 °C-on tárolják, illetve 24 órán belül, ha hűtőben tárolják.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a palackban található integrált fecskendőbetéttel kompatibilis, az előírt adagolási mennyiségnek megfelelő méretű, CE-jelöléssel ellátott szájfecskendők gyógyszertárban szerezhetők be (lásd 6.6 pont).

Nyissa ki a RAVICTI-t tartalmazó palackot, lenyomva és balra csavarva a kupakot. Helyezze bele a szájfecskendő végét a fecskendőbetétbe. Fordítsa fejjel lefelé a palackot a behelyezett szájfecskendővel. Töltse meg a szájfecskendőt, visszahúzva a dugattyút, amíg a fecskendő meg nem telik a kellő mennyiségű gyógyszerrel. A légbuborékok eltávolítása érdekében ütögesse meg a szájfecskendőt, ellenőrizve, hogy megfelelő mennyiségű folyadékkal töltötte-e meg. Nyelje le a szájfecskendőben lévő folyadékot vagy csatlakoztassa a szájfecskendőt a gasztrosztómás vagy nazogasztrikus szondához. A naponta bevett összes adaghoz ugyanazt a szájfecskendőt kell használni. Az adagok beadása közötti időszakban a szájfecskendő tiszta és száraz helyen tartandó. A napi adagok beadása között ne öblítse le a szájfecskendőt, mivel a víz a glicerin-fenilbutirát bomlását okozza. Használat után szorosan zárja le a palackot. A nap utolsó adagjának bevétele után a szájfecskendőt el kell dobni.

A RAVICTI-t CE-jelzéssel ellátott orvosi szilikonból készült nazogasztrikus szondán vagy gasztrosztómás szondán keresztül is be lehet adni azoknak a betegeknek, akik nem tudják lenyelni a gyógyszert.

A beadás módjával és az kompatibilitási/alkalmazás során végzett stabilitási vizsgálatokkal kapcsolatos további információkért lásd a 6.6 pontot.

Nazogasztrikus vagy gasztrosztómás beadás előkészítése
Az nazogasztrikusan, nazojejunális szondával vagy gasztrosztómával beadott teljes adag visszanyerési arányát értékelő *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy a visszanyert adag aránya > 99% volt a ≥ 1 ml-es

adagoknál és 70% a 0,5 ml-es adag esetében. Az olyan betegeknél, akik le tudnak nyelni folyadékokat, a RAVICTI-t orálisan kell alkalmazni, még azoknál is, akiknek nazogasztrikus szondájuk és/vagy gasztrosztómás szondájuk van. Az olyan betegeknek azonban, akik nem tudnak folyadékot lenyelni, a RAVICTI alkalmazására orrszondát vagy gasztrosztómát lehet használni, az alábbi módon:

- Használjon szájfecskendőt a RAVICTI felírt adagjának kivételére a palackból.
- Tegye rá a szájfecskendő hegyét a gasztrosztóma/nazogasztrikus szonda végére.
- A szájfecskendő tolórúdját használva, adja bele a RAVICTI-t a szondába.
- Öblítse át egyszer 10 ml vízzel vagy tápszerrel, és a beadás után hagyja, hogy elvezetődjön.

A 0,5 ml-es vagy annál kisebb adagok beadása orrszondával, gasztrosztómával vagy nasojejunalis szondával a gyógyszer kis visszanyerési aránya miatt nem ajánlott.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.
- Heveny hyperammoniaemia kezelése.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A heveny hyperammoniaemia, a hyperammonaemiás encephalopathiát is ideértve, még a glicerin-fenilbutiráttal kezelt betegek egy kis részénél is előfordulhat.

Csökkent fenilbutirát felszívódás hasnyálmirigy-elégtelenség vagy intestinalis malabsorptio esetén

Az exocrin hasnyálmirigy enzimek hidrolizálják a glicerin-fenilbutirátot a vékonybélben, leválasztva az aktív részt, a fenilbutirátot a glicerintől. Ez a folyamat lehetővé teszi, hogy a fenilbutirát felszívódjon a keringésbe. A hasnyálmirigy enzimek kis mennyisége vagy hiánya, vagy zsírfelszívódási zavart okozó bélbetegség miatt glicerin-fenilbutirát csökkent mértékben vagy egyáltalán nem emésztődik meg, és/vagy a fenilbutirát csökkent mértékben vagy egyáltalán nem szívódik fel, és a plazma ammóniaszint kontrollálhatósága csökken. Az ammóniaszinteket monitorozni kell hasnyálmirigy-elégtelenségben vagy felszívódási zavarban szenvedő betegeknél.

Neurotoxicitás

Neurotoxicitásra utaló reverzibilis klinikai tüneteket (pl. hányinger, hányás, aluszékonyság) jelentettek 499–1285 µg/ml közötti fenilacetát szintekkel összefüggésben olyan rákos betegeknél, akik intravénásan kaptak PAA-t. Bár ilyen szinteket UCD betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg, magas PAA szintre lehet gyanakodni olyan betegeknél (főleg a 2 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél), akiknél megmagyarázhatatlan aluszékonyság, zavartság, hányinger és levertség fordul elő, normál vagy alacsony ammóniaszint mellett.

Ha magas ammóniaszint vagy egyéb interkurrens betegségek hiányában hányás, hányinger, fejfájás, aluszékonyság, zavartság vagy álmosság tünetei fordulnak elő, akkor meg kell mérni a plazma PAA szintet és plazma PAA/PAGN arányát, és meg kell fontolni a glicerin-fenilbutirát adag csökkentését vagy az adagolás gyakoriságának növelését, ha a PAA szintje nagyobb, mint 500 µg/l és a plazma PAA/PAGN arány nagyobb, mint 2,5.

Monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok

A napi dózist egyénileg kell beállítani a beteg becsült karbamid-szintézis kapacitása, ha van ilyen, aminosav profilja, fehérjetoleranciája és a növekedés és fejlődés elősegítéséhez szükséges napi fehérjebevitele függvényében. Aminosav kiegészítő készítményekre lehet szükség az esszenciális aminosavak és az elágazó láncú aminosavak normál tartományban tartásához. A további beállítás a plazma ammónia, a glutamin, az U-PAGN és/vagy a plazma PAA és PAGN, valamint a plazma PAA/PAGN arányának ellenőrzésére alapozható (lásd 4.2 pont).

Egyéb gyógyszerek ammóniára gyakorolt lehetséges hatása

Kortikoszteroidok
A kortikoszteroidok alkalmazása a test fehérjéinek lebontását és a plazma ammóniaszintek növekedését okozhatja. Kortikoszteroidok és glicerin-fenilbutirát együttes alkalmazása esetén az ammóniaszinteket monitorozni kell.

Valproinsav és haloperidol
A haloperidol és a valproinsav hiperammonaemiát válthat ki. Ha az UCD betegeknek valproinsavat vagy haloperidolt kell alkalmazni, akkor az ammóniaszinteket monitorozni kell.

Probenecid
A probenecid gátolhatja a glicerin-fenilbutirát metabolitjainak, köztük a PAGN-nek a vesén keresztül történő kiválasztódását is.

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont)

Terhesség

A RAVICTI nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a glicerin-fenilbutiráttal történő kezelést, lásd 4.6 pont.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A lipázgátló gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, tekintve, hogy a glicerin-fenilbutirátot az emésztőrendszeri lipáz fenilvajsavra és glicerinre hidrolizálja. Ez a lipázgátlókkal és a hasnyálmirigyenzimeket pótló gyógyszerekben lévő lipázzal való gyógyszerkölcsönhatás megnövekedett kockázatával társulhat.

A CYP2D6 izoenzimre gyakorolt lehetséges hatás sem zárható ki, és elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik CYP2D6 szubsztrátokat kapnak.

A glicerin-fenilbutirát és/vagy metabolitjairól, a PAA-ról és PBA-ról az *in vivo* vizsgálatok igazolták, hogy a CYP3A4 enzim gyenge induktorai. A glicerin-fenilbutiráttal történő *in vivo* expozíció körülbelül 32%-kal csökkent midazolám szisztémás expozíciót, és fokozott midazolam 1-hidroxi metabolit expozíciót eredményezett, valószínűsítve, hogy a glicerin-fenilbutirát állandó szintű adagolása CYP3A4 indukciót eredményez. A glicerin-fenilbutirát, mint a CYP3A4 induktora és a túlnyomórészt a CYP3A4 útvonalon metabolizált készítmények között kölcsönhatás jöhet létre. Ennélfogva azoknak a gyógyszereknek, ideértve néhány oralis fogamzásgátlót is, amelyek ezen enzim szubsztrátai, a terápiás hatásai és/vagy metabolitszintjei csökkenhetnek, és ezek teljes hatása nem szavatolható a glicerin-fenilbutiráttal történő egyidejű alkalmazást követően.

Egyéb gyógyszerek, mint például kortikoszteroidok, valproinsav, haloperidol és probenecid az ammóniaszintet befolyásolhatják, lásd 4.4 pont.

A glicerin-fenilbutirátnak a citokróm P450 (CYP) 2C9 izoenzimre gyakorolt hatását és a celekoxibbal való kölcsönhatásának lehetőségét embereknél vizsgálták, és kölcsönhatásra utaló bizonyítékot nem észleltek.

A glicerin-fenilbutirát egyéb CYP izoenzimekre gyakorolt hatásait embernél nem vizsgálták, és az nem zárható ki.

A kompatibilitási vizsgálatok a következő ételek és táplálék-kiegészítők esetén igazolták a glicerin-fenilbutirát alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitását: almaszósz, ketchup, sütőtökpüré és az

UCD betegek által gyakran fogyasztott öt tápszer (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree és Citrulline) (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a RAVICTI szedése idején (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A glicerin-fenilbutirát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.
A glicerin-fenilbutirát alkalmazása nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a nő klinikai állapota teszi indokolttá a glicerin-fenil-butiráttal történő kezelést (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a glicerin-fenilbutirát vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A glicerin-fenilbutirát alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A glicerin-fenilbutirát nincs hatással a hím és nőstény patkányok termékenységre vagy reprodukciós funkciójára (lásd 5.3 pont). A gyógyszernek az emberi termékenységre gyakorolt hatásairól nincsenek adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RAVICTI nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, tekintve, hogy a glicerin-fenilbutiráttal végzett kezelés szédülést vagy fejfájást okozhat (lásd 4.8 pont). A betegnek nem szabad gépjárművet vezetnie vagy gépet kezelnie, amíg ezek a nemkívánatos hatások el nem múlnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások felmérése CPS, OTC, ASS, ASL, ARG vagy HHH hiányban szenvedő, 114 UCD beteg (65 felnőtt, 49 gyermek: 2 hónapos és 17 éves életkor között) 4 rövid távú és 3 hosszú távú klinikai vizsgálatban végzett expozícióján alapult, amelyekben 90 beteg fejezte be a 12 hónapos időtartamot (átlagos expozíció = 51 hét).

A kezelés elején hasfájás, hányinger, hasmenés és/vagy fejfájás fordulhat elő; ezek a reakciók még a kezelés folytatása esetén is rendszerint néhány napon belül elmúlnak. A glicerin-fenilbutirát kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások (> 5%) a hasmenés, puffadás és a fejfájás (8,8%); az étvágycsökkenés (7,0%), hányás (6,1%); és fáradtság, hányinger és kellemetlen bőrszag (egyenként 5,3%) voltak.

A további mellékhatásokat egy klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 16, 2 hónaposnál fiatalabb, UCD-ben szenvedő gyermeket vontak be. A medián expozíciós időtartam 10 hónap volt (tartomány 2-20 hónap).

Mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerint vannak felsorolva. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Egyetlen beteg esetében jelentett bármely mellékhatás eleget tesz a nem gyakori kritériumnak. Az UCD betegpopuláció ritka előfordulása és a gyógyszer teljes biztonságossági betegpopulációja adatbázisának kis mérete (N = 114) miatt a gyógyszer ritka és nagyon ritka gyakoriságú mellékhatásai nem ismertek.

1. táblázat. Mellékhatások listája

Szervrendszeri kategória	**Gyakoriság**	**Mellékhatás**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Emésztőrendszeri vírusos fertőzések
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori	Pajzsmirigy-alulműködés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Étvágycsökkenés, étvágynövekedés
	Nem gyakori	Hypalbuminaemia, hypokalaemia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Ételundor
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés, fejfájás, reszketés
	Nem gyakori	Dysgeusia, levertség, paraesthesia, pszichomotoros hiperaktivitás, aluszékonyság, beszédzavar
	Nem gyakori	Zavart tudatállapot, nyomott hangulat
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Kamrai aritmia
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Dysphonia, orrvérzés, orrdugulás, oropharyngealis fájdalom, torokirritáció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Puffadás, hasmenés, hányás, hányinger, hasfájás, dyspepsia, haspuffadás, székrekedés, szájüregi diszkomfort, öklendezés
	Nem gyakori	Hasi diszkomfort, rendellenes széklet, szájszárazság, böfögés, székelési inger, felhasi és/vagy alhasi fájdalom, székelési fájdalom, zsírszéklet, stomatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Epehólyag fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kellemetlen bőrszag, acne
	Nem gyakori	Alopecia, fokozott verejtékezés, viszkető bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hátfájás, ízületi duzzanat, izomgörcs, végtagfájdalom, fasciitis plantaris
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Húgyhólyagfájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Metrorrhagia
	Nem gyakori	Menstruáció kimaradása, szabálytalan menstruáció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő	Gyakori	Fáradtság, perifériás ödéma
	Nem gyakori	Éhségérzet, láz

reakciók		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett glutamát-oxálacetát transzamináz más néven aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz más néven alanin-aminotranszferáz, megnövekedett anion rés csökkenés, csökkent lymphocytaszám, csökkent D-vitamin-szint
	Nem gyakori	Emelkedett káliumszint a vérben, emelkedett triglicerinszint a vérben, megnövekedett alacsony sűrűségű lipoprotein, megnyúlt protrombinidő, megnövekedett fehérvérsejtszám, súlygyarapodás, súlycsökkenés

Gyermekek és serdülők

A hosszú távú glicerin-fenilbutirát kezelés során gyakrabban jelentettek mellékhatásokat gyermekeknél, mint felnőtt betegeknél, köztük fájdalmat a has felső részében(49 gyermekből 3 [6,1%] szemben 51 felnőttből 1 [2,0%]) és megnövekedett anion rést (49 gyermekből 2 [4,1%] szemben 51 felnőttből 0 [0%]).

Egy további hosszú távú (24 hónapos), nem kontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban a RAVICTI biztonságosságát értékelték 16, 2 hónaposnál fiatalabb, UCD-ben szenvedő betegnél és 10, 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegnél. A medián expozíciós időtartam 10 hónap volt (tartomány: 2-20 hónap), a 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabbak korcsoportjában a medián expozíciós időtartam 9 hónap volt (tartomány: 0,2-20,3 hónap). A mellékhatásokat az alábbi táblázat foglalja össze.

2. táblázat. A 2 hónaposnál fiatalabb betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszer **Preferált kifejezés**	**Összesen** **(N = 16)**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	**2 (12,5%)**
Anaemia	1 (6,3%)
Thrombocytosis	1 (6,3 %)
Anyagcsere- és táplálkozási rendellenességek	1 (6,3 %)
Hypophagia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	**3 (18,8%)**
Diarrhoea	2 (12,5 %)
Székrekedés	1 (6,3%)
Flatulentia	1 (6,3%)
Gastrooesophagealis reflux betegség	1 (6,3 %)
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	**3 (18,8 %)**
Bőrkiütés	3 (18,8 %)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	**4 (25%)**
Csökkent aminosavszint	1 (6,3%)
Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint	1 (6,3%)
Emelkedett májenzimszint	1 (6,3%)
Emelkedett transzaminázszintek	1 (6,3%)

3. táblázat. A 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszer **Preferált kifejezés**	**Összesen** **(N = 10)**
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	**2 (20%)**
Székrekedés	1 (10%)

Hasmenés	1 (10%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	**2 (20%)**
Ekcéma	1 (10%)
Körömbarázdák kialakulása	1 (10%)
Bőrkiütés	1 (10%)

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A glicerin-fenilbutirát aktív metabolitja, a PAA a neurotoxicitás okozta panaszokkal és tünetekkel társul (lásd 4.4 pont) és olyan betegekben halmozódhat fel, akik az előírtnál nagyobb dózist kapnak. Túladagolás esetén a gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni, és a mellékhatások okozta panaszoknak és tünetinek észlelése érdekében a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatorna és anyagcsere különböző gyógyszerei ATC kód: A16AX09

Hatásmechanizmus

A glicerin-fenilbutirát egy nitrogénkötő gyógyszer. Ez a glicerinvázhoz kötődő 3 PBA molekulából álló triglicerid.

Az UCD a karbamid ammóniából (NH_3, NH_4^+) történő szintéziséhez szükséges enzimek és transzporterek örökölt hiányosságai. Ezen enzimek vagy transzporterek hiánya az ammónia toxicus mértékű akkumulációjához vezet az érintett beteg vérében és agyában. A glicerin-fenilbutirátot a hasnyálmirigy lipázok PBA-vá hidrolizálják, mely beta-oxidációval PAA-vá alakul át, ami a glicerin-fenilbutirát hatékony része. A PAA a májban és vesében történő acetilálódás útján glutaminnal konjugálódik (ami 2 nitrogénmolekulát tartalmaz), és PAGN képződik, amelyet a vesék kiválasztanak. Moláris szempontból a PAGN a karbamidhoz hasonló (mindkettő 2 mol nitrogént tartalmaz), és ezért egy alternatív vivőanyagot biztosít a felesleges nitrogén kiválasztódásához.

Farmakodinámiás hatások

Farmakológiai hatások
Azon vizsgálatok eredményeinek összevont elemzése alapján, amelyekben a betegeket nátrium-fenilbutirátról glicerin-fenilbutirátra állították át, az ammónia AUC_{0-24h}-ja 774,11 és 991,19 [(mikromol/l)*óra] volt a glicerin-fenilbutirát kezelés, illetőleg a nátrium-fenilbutirát kezelés során (n = 80, a geometriai átlagok aránya 0,84; 95%-os konfidencia intervallumok 0,740, 0,949).

A szív elektrofiziológiai vizsgálata
A napi többszöri 13,2 g-os és 19,8 g-os glicerin-fenilbutirát adagok (az ajánlott legnagyobb napi dózis körülbelül 69%-a és 104%-a) QTc-intervallumra gyakorolt hatását egy 57 egészséges alannyal végzett, randomizált, placebo- és hatóanyag-kontrollos (moxifloxacin 400 mg), négy kezelési karos, keresztezett elrendezésű vizsgálatban értékelték. A glicerin-fenilbutirát különleges korrekciós módszere (QTcI) alapján a legnagyobb, placebóra korrigált, kiindulási értékre korrigált QTc esetén az egyoldalas 95%-os konfidencia-intervallum felső határa 10 ms alatt volt, igazolva, hogy a glicerin-

fenilbutirátnak nem volt QT/QTc megnyújtó hatása. A vizsgálat szenzitivitását a pozitív kontroll, a moxifloxacin, szignifikáns QTc megnyúlása igazolta.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőtt UCD betegek körében végzett klinikai vizsgálatok
Hatóanyag-kontrollos, 4 hetes, keresztezett, „nem rosszabb mint" típusú (non-inferiority) elrendezésű vak vizsgálat (1. vizsgálat)
Egy randomizált, kettős vak, hatóanyag-kontrollos, keresztezett elrendezésű, non-inferioritási vizsgálat (1. vizsgálat) a vénás ammóniaszint mérésével hasonlította össze a glicerin-fenilbutirát és nátrium-fenilbutirát azonos adagjait olyan UCD betegeknél, akik a karbamidciklus idült zavarait ellenőrző vizsgálatba való bevonásuk előtt nátrium-fenilbutirátot kaptak. A betegeknél az UCD diagnózisát enzimes, biokémiai vagy genetikai vizsgálattal megerősített CPS, OTC vagy ASS hiány kellett alkossa. A beválasztáskor betegeknél nem lehetett hyperammonaemiára utaló klinikai bizonyíték, és nem kaphattak az ammóniaszintet növelő gyógyszereket (pl. valproátot), a fehérje katabolizmust növelő gyógyszereket (pl. kortikoszteroidokat) vagy a vese-clearance-t jelentősen befolyásoló gyógyszereket (pl. probenecidet).

A glicerin-fenilbutirát non-inferiornak bizonyult a nátrium-fenilbutiráttal az ammónia 24 órás AUC értékét illetően. Ebben az elemzésben negyvennégy beteget értékeltek. A dinamikus egyensúlyi állapot mellett történő adagolás során a vénás ammónia átlagos 24 órás AUC értéke 866 mikromol/l*ó és 977 mikromol/l*ó volt a glicerin-fenilbutirát, illetőleg a nátrium-fenilbutirát esetében (n = 44, a geometriai átlagok aránya 0,91; 95%-os konfidencia intervallumok 0,799, 1,034).

A plazma ammóniaszintjéhez hasonlóan a vér glutaminszintje is alacsonyabb volt a glicerin-fenilbutirát kezelés során, a nátrium-fenilbutirát kezeléshez képest, a keresztezett elrendezésű vizsgálat mindegyik karjában (44,3 ± 154,43 mikromol/l-es csökkenés a glicerin-fenilbutirát Na-PBA-val történt összehasonlítása után; p = 0,064, párosított *t*-próba; p = 0,048, Wilcoxon-féle előjeles rangpróba).

Felnőttekkel végzett, nyílt, nem kontrollált, kiterjesztett vizsgálat
Hosszú távú (12 hónapos), nem kontrollos, nyílt vizsgálatot (2. vizsgálat) végeztek az ammóniakontroll és a hyperammonaemiás krízis havonkénti értékelésére egy 12 hónapos időszakban. A vizsgálatba összesen 51, CPS, OTC, ASS, ASL, ARG és HHH hiányos felnőtt beteget vontak be, és 6 kivételével mindenkit átállítottak nátrium-fenilbutirátról az azzal megegyező glicerin-fenilbutirát adagra. A vénás ammóniaszinteket havonta ellenőrizték. A 2. vizsgálat felnőtteinek átlagos éhgyomri vénás ammóniaértékei a glicerin-fenilbutiráttal végzett hosszú távú kezelés alatt a normál határértékek között voltak (intervallum: 6–30 mikromol/l). A 2. vizsgálatban résztvevő 51 felnőtt beteg közül 7 beteg (14%) összesen 10 hyperammonaemiás krízisről számolt be a glicerin-fenilbutiráttal végzett kezelés során, ahhoz a 9, nátrium-fenilbutiráttal kezelt beteghez (18%) képest, akik összesen 15 krízisről számoltak be a vizsgálatba való belépés előtti 12 hónapban.

Gyermekek és serdülők

UCD beteg gyermekek körében végzett klinikai vizsgálatok
Az OTC, ASS, ASL és ARG hiányos, 2 hónapostól 17 éves korig terjedő életkorú gyermekeknél a glicerin-fenilbutirát hatásosságát 2, rögzített sorrendű, nyílt elrendezésű, nátrium-fenilbutirátról megegyező adagú glicerin-fenilbutirátra átállító vizsgálatban értékelték (3. és 4. vizsgálat). A 3. vizsgálat 14 napos, míg a 4. vizsgálat 10 napos volt.

A glicerin-fenilbutirát non-inferiornak bizonyult a nátrium-fenilbutiráttal az ammóniakontrollt illetően mindkét, gyermekekkel végzett vizsgálatban. A rövid távú, gyermekekkel végzett vizsgálatok (3. és 4. vizsgálat) eredményeinek összevont elemzése alapján, a plazma ammóniaszint szignifikánsan kisebb volt a glicerin-fenilbutirátra való átállítás után; az ammónia AUC_{024h}-ja 626,79 és 871,72 (mikromol/l)*óra volt a glicerin-fenilbutirát kezelés, illetőleg a nátrium-fenilbutánsav kezelés során (n = 26, a geometriai átlagok aránya 0,79; 95%-os konfidencia intervallumok 0,647, 0,955).

A vér átlagos glutaminszintjei is nem szignifikánsan -45,2 ± 142,94 mikromol/l-rel alacsonyabbak voltak a glicerin-fenilbutirát kezelés után, mint a nátrium-fenilbutirát kezelés esetén (p = 0,135, párosított *t*-próba; p = 0,114, Wilcoxon-féle előjeles rangpróba).

Nyílt, nem kontrollált, kiterjesztett vizsgálatok gyermekekkel és serdülőkkel
Hosszú távú (12 hónapos), nem kontrollos, nyílt vizsgálatokat végeztek az ammóniakontroll és a hyperammonaemiás krízis havonkénti értékelésére egy 12 hónapos időszakban, három vizsgálatban (a 2. vizsgálat, amelybe felnőtteket is bevontak, és a 3. és 4. vizsgálatok kiterjesztései). Összesen 49, OTC, ASS, ASL és ARG hiányos gyermeket (2 hónapostól 17 éves korig) vontak be, és 1 kivételével mindegyiküket átállították nátrium-fenilbutirátról glicerin-fenilbutirátra. Az átlagos éhgyomri vénás ammóniaértékek a glicerin-fenilbutiráttal végzett hosszú távú kezelés alatt a normál határértékek között voltak (intervallum: 17–25 mikromol/l). Ezen kiterjesztett vizsgálatokban részt vevő 49 gyermek közül 12 beteg (25%) összesen 17 hyperammonaemiás krízisről számolt be a glicerin-fenilbutiráttal végzett kezelés során, ahhoz a 21, nátrium-fenilbutiráttal kezelt beteghez (43%) képest, akik 38 krízisről számoltak be a vizsgálatba való belépés előtti 12 hónapban.

Egy nyílt, hosszú távú vizsgálatot (5. vizsgálat) végeztek az ammóniakontroll értékelésére UCD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél. A vizsgálatba összesen 45, 1 és 17 év közötti, UCD-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteget vontak be, akik befejezték a 2. vizsgálatot, valamint a 3. és 4. vizsgálat biztonságossági kiterjesztéseit. A vizsgálati részvétel időtartama 0,2 évtől 5,9 évig terjedt. A vénás ammóniaszinteket legalább 6 havonta ellenőrizték. Az átlagos vénás ammóniaértékek az 5. vizsgálatban részt vevő gyermekgyógyászati betegeknél a glicerin-fenilbutiráttal végzett hosszú távú (24 hónapos) kezelés alatt a normál határértékek között voltak (tartomány: 15–25 mikromol/l). A glicerin-fenilbutiráttal végzett nyílt kezelésben részt vevő 45 gyermekgyógyászati beteg közül 11 beteg (24%) összesen 22 hyperammonaemiás krízisről számolt be.

Egy további hosszú távú (24 hónapos), nem kontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban a RAVICTI biztonságosságát értékelték 16, 2 hónaposnál fiatalabb, UCD-ben szenvedő betegnél és 10, 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb, UCD-ben szenvedő, gyermekgyógyászati betegnél.

A 2 hónaposnál fiatalabb gyermekek bevonásával végzett vizsgálat
Egy hosszú távú (24 hónapos), nem kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálatban összesen 16, UCD-ben szenvedő, 2 hónaposnál fiatalabb gyermekgyógyászati beteg vett részt, akik közül 10 beteget állítottak át nátrium-fenilbutirátról RAVICTI-re. Három beteg korábban nem részesült kezelésben, három további betegnél pedig fokozatosan leállították az intravénás nátrium-benzoát és nátrium-fenil-acetát alkalmazását, miközben megkezdték a RAVICTI-kezelést. Minden beteget 3 napon belül sikeresen átállítottak RAVICTI alkalmazására. A sikeres átállítás a meghatározás szerint azt jelentette, hogy nem léptek fel hyperammonaemia okozta panaszok és tünetek, és a vénás ammóniaszint kevesebb volt, mint 100 mikromol/l. A glicerin-fenilbutiráttal végzett kezelés során az átlagos normalizált vénás ammóniaértékek a 2 hónaposnál fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél a normál határértékeken belül voltak (tartomány: 35-94 mikromol/l).

Hyperammonaemiát az 1 hónaposnál fiatalabb vizsgálati alanyok esetében 5 vizsgálati alanynál (50%) jelentettek (mindegyik súlyos, de nem halálos kimenetelű volt), az 1-2 hónapos vizsgálati alanyok esetében pedig 1 vizsgálati alanynál (16,7%) jelentettek (nem súlyos), ami összhangban van azzal, hogy a neonatalis időszakban diagnosztizált betegség a súlyosabb formák közé tartozik. Az 5, 1 hónaposnál fiatalabb alany közül 4-nél lehetséges kockázati tényezőként merül fel a kiváltó fertőző ágens, a vizsgálat kezdetén zajlott hyperammonaemiás krízis, valamint a kihagyott dózis. A másik 2 vizsgálati alanynál nem számoltak be kiváltó tényezőről vagy kihagyott dózisról (1 vizsgálati alany 1 hónaposnál fiatalabb, 1 vizsgálati alany pedig 1-2 hónapos volt). Dózismódosítást 3, 1 hónaposnál fiatalabb alany esetében végeztek.

A 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb betegek bevonásával végzett vizsgálat
Összesen 10, UCD-ben szenvedő, 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati beteg vett részt egy hosszú távú (24 hónapos), nem kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálatban, akik közül 6 beteget állítottak át nátrium-fenilbutirátról és 1 beteget nátrium-fenilbutirátról és nátrium-benzoátról RAVICTI-re. Két beteg korábban nem részesült kezelésben, egy további betegnél

pedig fokozatosan leállították az intravénás nátrium-benzoát és nátrium-fenil-acetát alkalmazását, miközben megkezdték a RAVICTI-kezelést.

Kilenc beteget 4 napon belül sikeresen átállítottak RAVICTI alkalmazására, amit 3 napos megfigyelés követett, összesen tehát 7 napig figyelték meg a betegeket. A sikeres átállítás a meghatározás szerint azt jelentette, hogy nem léptek fel hyperammonaemia okozta panaszok és tünetek, és a vénás ammóniaszint kevesebb volt, mint 100 mikromol/l. Egy további betegnél hyperammonaemia alakult ki az adagolás 3. napján, és jejunalis tápszonda behelyezését követően műtéti szövődmények (bélperforáció és peritonitis) léptek fel a 4. napon. Ennél a betegnél a 6. napon hyperammonaemiás krízis lépett fel, majd meghalt a beteg peritonitisből származó sepsisben, amely a gyógyszerrel nem állt összefüggésben. Bár két betegnél 150 mikromol/l, illetve 111 mikromol/l volt a 7. napi ammónia érték, egyik értékhez sem társultak hyperammonaemiás panaszok, illetve tünetek.

Három betegnél összesen 7 jelentett hyperammonaemiás krízis fordult elő, melynek meghatározása a következő: hyperammonaemiának megfelelő panaszok és tünetek (például gyakori hányás, hányinger, fejfájás, levertség, ingerlékenység, agresszivitás és/vagy aluszékonyság), amely magas vénás ammóniaszinttel jár, és orvosi beavatkozást tesz szükségessé. Hyperammonaemiás krízist provokált a hányás, a felső légúti fertőzés, a gastroenteritis, a csökkent kalóriabevitel, de azonosítható kiváltó tényező nélkül is előfordult (3 eset). További egy olyan beteg volt, akinél a vénás ammóniaszint meghaladta a 100 mikromol/l-t, de hyperammonaemiás krízissel nem járt.

A mellékhatásokat a 4.8 pont foglalja össze.

A korábban már fennálló neurológiai károsodást nem valószínű, hogy kezeléssel vissza lehet fordítani és a neurológiai állapot romlása a betegek egy részénél tovább folytatódhat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A RAVICTI a PBA előanyaga. Lenyelése után a PBA-t az emésztőrendszerben a hasnyálmirigylipázok lebontják a glicerinvázról. A glicerin-fenilbutirátból származó PBA béta-oxidációval átalakul PAA-vá.

Azoknál az egészséges, koplaló felnőtt alanyoknál, akik 2,9 ml/m^2 glicerin-fenilbutirátot kaptak, a PBA, PAA és a PAGN 2 óra, 4 óra, illetőleg 4 óra után érték el plazma-csúcskoncentrációikat. Az egyetlen adagban beadott glicerin-fenilbutirát után a PBA plazma csúcskoncentrációi a 22 résztvevő közül 15-nél voltak mérhetők az adag beadását követő első mintavételi időpontban (0,25 óra). A PBA, PAA és a PAGN átlagos csúcskoncentrációja (C_{max}) 37,0 mikrogramm/ml, 14,9 mikrogramm/ml, illetőleg 30,2 mikrogramm/ml. Egészséges alanyokban a plazmában nem észleltek intakt glicerin-fenilbutirátot.

Egészséges alanyoknál a PBA, PAA és a PAGN szisztémás expozíció dózisfüggő módon növekedett. Miután 3 napig (naponta 3-szor) 4 ml glicerin-fenilbutirátot adagoltak, az átlagos C_{max} és az AUC 66 µg/ml és 930 µg•óra/ml volt a PBA, illetőleg 28 mikrogramm/ml és 942 mcg•óra/ml a PAA esetében. Ugyanabban a vizsgálatban, miután 3 napig (naponta 3-szor) 6 ml glicerin-fenilbutirátot adagoltak, az átlagos C_{max} és az AUC 100 mcg/ml és 1.400 mcg•óra/ml volt a PBA, illetőleg 65 mcg/ml és 2.064 mcg•óra/ml a PAA esetében.

Többszöri glicerin-fenilbutirát adagot kapó felnőtt UCD betegeknél, egyensúlyi állapotban a PBA, PAA és a PAGN a napi első adag után 8 órával, 12 órával, illetőleg 10 órával érte el plazma csúcskoncentrációikat ($C_{max\ ss}$). Az UCD betegek plazmájában intakt glicerin-fenilbutirát nem volt észlelhető.

A populációs farmakokinetikai modellezés és az adagolás szimulációi arra engednek következtetni, hogy a PBA körülbelül 70–75%-kal lassabban jut be a keringésbe, ha oralisan adják be glicerin-

fenilbutirát formájában, mint a nátrium-fenilbutirát esetén, továbbá azt mutatják, hogy a testfelszín a PAA clearance-variabilitását megmagyarázó legszignifikánsabb kovariáns.

Eloszlás

In vitro, a 14C-jelölt metabolitok humán plazmafehérje kötődésének mértéke 80,6–98,0% volt a PBA esetében (1–250 mikrogramm/ml fölött), és 37,1–65,6% a PAA esetében (5500 mikrogramm/ml fölött). A fehérjekötődés a PAGN esetében 7–12% volt, és koncentrációs hatásokat nem jegyeztek fel.

Biotranszformáció

Az oralis alkalmazást követően a hasnyálmirigylipázok hidrolizálják a glicerin-fenilbutirátot, és PBA-t szabadítanak fel. A PBA béta-oxidációval PAA-vá alakul át, ami glutaminnal konjugálódik a májban, és a vesében a fenilacetil-CoA: L-glutamin- N-acetil-transzferáz enzimen keresztül, PAGN-ná alakul. A PAGN ezt követően a vizelettel kerül kiválasztásra.

A PAGN kialakításához szükséges PAA és a glutamin konjugálásának teítődésére a plazma PAA/PAGN arányának a növekvő dózissal és a májkárosodás súlyosságának fokozódásával történő növekedése utal.

Egészséges alanyoknál, 4 ml, 6 ml és 9 ml naponta háromszori, 3 napig tartó adagolás után, a PAA/PAGN átlagos $AUC_{0–23h}$ arány 1, 1,25, illetőleg 1,6 volt. Egy külön vizsgálatban, májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B és C stádium), a PAA és PAGN átlagos értékeinek aránya az összes olyan betegnél, akik naponta kétszer 6 ml és 9 ml adagot kaptak, 0,96–1,28 között voltak, és a naponta kétszer 9 ml-t kapó betegeknél 1,18–3,19 között voltak.

Az *in vitro* vizsgálatokban a lipázok fajlagos aktivitását a glicerin-fenilbutirát esetében a következő csökkenő sorrendben figyelték meg: hasnyálmirigy-triglicerid-lipáz, karboxil-észter-lipáz és hasnyálmirigylipáz-szerű protein 2. Továbbá a glicerin-fenilbutirátot az eszterázok *in vitro* hidrolizálták a humán plazmában. Ezekben az *in vitro* vizsgálatokban a glicerin-fenilbutirát teljes eltűnése nem idézett elő moláris ekvivalens mennyiségű PBA-t, ami mono- vagy biészter metabolitok képződését valószínűsíti. A mono- vagy biészterek képződését azonban emberben még nem vizsgálták.

Elimináció

A beadott PBA PAGN-ként kiválasztott átlagos (SD) százaléka egyensúlyi állapotban körülbelül 68,9% (17,2) volt a felnőtteknél és 66,4% (23,9) az UCD beteg gyermekeknél. A PAA és a PBA kevésbé jelentős metabolitok voltak a vizeletben, mindegyikük a beadott PBA adag < 1%-a volt.

Speciális betegpopulációk

Májkárosodás
Klinikailag dekompenzált májcirrózisban és hepaticus encephalopathiában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban (Child-Pugh B és C stádium), a PAA átlagos C_{max}-ja 144 µg/ml volt (intervallum: 14-358 mcg/ml) 6 ml glicerin-fenilbutirát naponta kétszer történő napi adagolása után, miközben a PAA C_{max}-ja 292 mcg/ml volt (intervallum: 57–655 mcg/ml) 9 ml glicerin-fenilbutirát naponta kétszer történő napi adagolása után. A PAA/PAGN átlagos értékeinek aránya naponta kétszer 6 ml adagot kapó összes betegnél 0,96 - 1,28 között van, és naponta kétszer 9 ml-es adagot kapó betegeknél 1,18--3,19 között van. Többszori adagolás után a 200 mcg/l-nél nagyobb PAA koncentráció esetében a PAA és PAGN plazmakoncentrációinak aránya 2,5-nél nagyobb volt.

Ezek az eredmények együttesen azt mutatják, hogy a PAA-ból a PAGN-re történő átalakulás károsodott lehet a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és a 2,5 feletti plazma PAA/PAGN arány esetén a betegek az emelkedett PAA-szint kockázatának vannak kitéve.

Vesekárosodás

A glicerin-fenilbutirát farmakokinetikáját nem vizsgálták a beszűkült veseműködésű betegeknél, köztük azoknál sem, akik végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvednek, vagy akik hemodialízisre szorulnak.

Nem
Egészséges felnőtt önkénteseknél minden metabolit esetén megfigyelték a nem hatását, egy adott dózisszint mellett a nőknél általában minden metabolit esetében nagyobb volt a plazmakoncentráció, mint a férfiaknál. Az egészséges női önkénteseknél a PAA átlagos C_{max}-a sorrendben 51%-kal és 120%-kal nagyobb volt a napi háromszor 4 ml és 6 ml 3 napig történő adagolása után, mint a férfi önkénteseknél. A PAA dózisnormalizált átlagos $AUC_{0–23h}$-ja 108%-kal volt nagyobb a nőknél, mint a férfiaknál. Az UCD betegeknél azonban az adagolást egyénileg kell megállapítani a beteg specifikus anyagcsere-szükségletei és a reziduális enzimkapacitása alapján, nemtől függetlenül.

Gyermekek és serdülők
A populációs farmakokinetikai modellezés és az adagolás szimulációi arra engednek következtetni, hogy a testfelszín a PAA-clearance variabilitását megmagyarázó legszignifikánsabb kovariáns. A PAA-clearance 7,1 l/óra, 10,9 l/óra, 16,4 l/óra, illetőleg 24,4 l/óra volt azoknál az UCD betegeknél, akiknek életkora ≤ 2, 3–5, 6–11, és 12–17 év. A PAA-clearance 16, 2 hónaposnál fiatalabb, UCD-ben szenvedő betegnél 3,8 l/óra volt. A legtöbb, 12 hónapig RAVICTI-t kapó, 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb 7 gyermeknél a PAA, PBA és PAGN koncentrációk nem nőttek a kezelési időszakban, és a teljes átlagos PAA, PBA és PAGN koncentrációk ezeknél a betegeknél hasonlóak voltak az idősebb gyermekek csoportjában megfigyelt értékekhez.

Az átlagos maximális PAA/PAGN arány UCD-ben szenvedő, 2 hónaposnál fiatalabb betegeknél magasabb volt (átlag: 1,65; tartomány: 0,14-7,07) mint a 2 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb betegeknél (átlag: 0,59; tartomány: 0,17-1,21). A 2 hónaposnál fiatalabb vizsgálati alanyoknál PAA toxicitás nem volt megfigyelhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitás

Patkányokkal végzett vizsgálatban a glicerin-fenilbutirát statisztikailag szignifikánsan növelte a hasnyálmirigy acinus sejtek adenomájának, carcinomájának és adenocarcinomájának előfordulását hímeknél és nőstényeknél, a felnőtt betegek adagjánál 4,7-szer és 8,4-szer nagyobb adag esetén, (6,87 ml/m^2/nap a PBA és a PAA kombinált AUC értékei alapján). A következő tumorok előfordulása szintén növekedett a nőstény patkányoknál: pajzsmirigy follicularis sejt adenoma, carcinoma és adenocarcinoma, mellékvesekéreg adenocarcinoma, cervicalis schwannoma, uterus endometrium stromalis polyp és kombinált polyp vagy sarcoma.

Egy 26 hetes, egerekkel végzett vizsgálatban 1.000 mg/kg/nap adagig a glicerin-fenilbutirátnak nem volt tumorképző hatása.

A glicerin-fenilbutirátot számos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban vizsgálták, és nem mutatott genotoxikus hatást.

A termékenység csökkentése

A glicerin-fenilbutirát nincs hatással a hím és nőstény patkányok termékenységre vagy reprodukciós funkciójára a klinikai expozíciós szintek mellett, azonban a felnőtt betegek adagjánál legfeljebb körülbelül 7-szer nagyobb oralisan alkalmazott adagoknál toxicitást figyeltek meg a nőstényeknél és a hímeknél, és az életképtelen embriók száma növekedett.

Fejlődési vizsgálatok

A felnőtt betegek adagjánál 2,7-szer, illetve 1,9-szer nagyobb glicerin-fenilbutirát adagoknak az organogenezise időszakában történt oralis alkalmazása patkányoknál és nyulaknál nem volt hatással az embrionális és magzati fejlődésre. Azonban patkányokkal végzett vizsgálatban anyai toxicitást és az embrionális és magzati fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásokat, köztük a magzat csökkent testsúlyát és a nyaki bordák csökkent számát figyeltek meg, a felnőtt betegek adagjánál körülbelül 6-szor nagyobb adag alkalmazása esetén, a PBA és a PAA kombinált AUC értéke alapján. Patkányokkal végzett vizsgálatban, a vemhes patkányoknál az organogenezis és a laktáció alatt történő oralis alkalmazást követően nem figyeltek meg fejlődési rendellenességeket az ellés utáni 92 napban.

Fiatal patkányokkak végzett vizsgálat

Fiatal patkányokkal végzett vizsgálatban, a születés utáni 2. naptól a maturáció utáni párzásig és vemhességig tartó időszak alatti naponkénti oralis adagolást követően a végső testtömeg a dózissal arányosan csökkent, a hímeknél legfeljebb 16%-kal, a nőstényeknéllegfeljebb 12%-kal. A termékenység (a vemhes patkányok száma) legfeljebb 25%-kal csökkent a felnőtt betegek adagjánál 2,6-szer nagyobb adag esetén. Embriotoxicitást (fokozott felszívódás) és az alom méretének csökkenését is megfigyelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Segédanyagokat nem tartalmaz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A palack felnyitását követően a gyógyszert 14 napon belül fel kell használni, és a palackot el kell dobni, még akkor is, ha nem ürült ki.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó, III. típusú, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, gyermekbiztonsági zárókupakkal és integrált fecskendőbetéttel ellátott palack.

Minden palack 25 ml folyadékot tartalmaz.

Kiszerelés: dobozonként 1 palack.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az előírt adagolási mennyiségnek megfelelően a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a palackban található fecskendőbetéttel kompatibilis, megfelelő méretű, CE-jelöléssel ellátott szájfecskendők gyógyszertárban szerezhetők be.

Naponta egyetlen szájfecskendőt kell használni. A napi adagok beadása között ne öblítse le a szájfecskendőt, mivel a bejutó víz lebontja a glicerin-fenilbutirátot. A nap utolsó adagjának bevétele után a szájfecskendőt el kell dobni.

Kimutatták a glicerin-fenilbutirát kémiai kompatibilitását az orvosi szilikonból készült nazogasztrikus szondával, nazojejunális szondával vagy gasztrosztómával. Az nazogasztrikus szondával vagy gasztrosztómával beadott teljes adag visszanyerési arányát értékelő in vitro vizsgálatok igazolták, hogy a visszanyert adag aránya > 99% volt a > 1 ml-es adagoknál és körülbelül 70% a 0,5 ml-es adag esetében. Ennélfogva a nazogasztrikus szonda, nazojejunális szonda vagy gasztrosztóma használata csak olyan adagok beadására javallott, amelyek > 1 ml. Ha 0,5 ml-es vagy annál kisebb adagot kell beadni orrszondával, nasojejunalis szondával vagy gasztrosztómával, az adagolásnál monitorozni kell a gyógyszer kis visszanyerési arányát.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1062/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 27.
Az utolsó megújítás dátuma: 2020. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

16/12/2021

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Svédország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR-okat) a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RAVICTI 1,1 g/ml belsőleges folyadék
glicerin-fenilbutirát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml-ben 1,1 g glicerin-fenilbutirát van.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges folyadék.
1 db 25 ml-es palack

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orális vagy gastroenterális alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás után 14 napig használható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1062/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RAVICTI

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACKCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

RAVICTI 1,1 g/ml belsőleges folyadék
glicerin-fenilbutirát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml-ben 1,1 g glicerin-fenilbutirát van.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges folyadék.
25 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orális vagy gastroenterális alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás után 14 napig használható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A palack felnyitása utáni 14 napon belül használható fel.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1062/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

RAVICTI 1,1 g/ml belsőleges folyadék
glicerin-fenilbutirát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a RAVICTI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a RAVICTI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a RAVICTI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a RAVICTI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a RAVICTI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A RAVICTI hatóanyaga a glicerin-fenilbutirát, amely hat ismert karbamidciklus zavar (urea cycle disorder, UCD) kezelésére használható felnőtteknél és gyermekeknél. Az UCD-k közé tartozik az egyes májenzimek, pl. karbamoil-foszfát-szintetáz I (CPS), ornitin-karbamoil-transzferáz (OTC), argininoszukcinát-szintetáz (ASS), argininoszukcinát-liáz (ASL), arginináz I (ARG) hiánya és az ornitin-transzlokáz hiánya miatt kialakuló hiperammonémia-hiperornitinémia-homocitrullinémia (HHH) szindróma.

A RAVICTI-t csökkent fehérjebevitelt biztosító étrend mellett, bizonyos esetekben étrend-kiegészítők, például esszenciális aminosavak (aganin, citrullin, fehérjementes kalória-kiegészítők) egyidejű szedésével kell alkalmazni.

A karbamidciklus zavarai
- A karbamidciklus zavarai esetén a szervezet nem tudja eltávolítani a nitrogént az elfogyasztott fehérjékből.
- A szervezet a fehérjékben lévő fölösleges nitrogént rendszerint az ammóniának nevezett melléktermékké alakítja át. Ezt követően a máj eltávolítja az ammóniát a szervezetből a karbamidciklusnak nevezett cikluson keresztül.
- A karbamidciklus zavarai esetén a szervezet nem képes elegendő májenzimet termelni a fölösleges nitrogén eltávolításához.
- Emiatt az ammónia felhalmozódik a szervezetben. Ha az ammónia nem kerül eltávolításra a szervezetből, károsíthatja az agyat, és a tudatállapot romlását vagy kómát idézhet elő.
- A karbamidciklus zavarai ritkán fordulnak elő.

Hogyan fejti ki a hatását a RAVICTI?
A RAVICTI segít a szervezetnek eltávolítani a fölösleges nitrogént. Ez csökkenti a szervezetben lévő ammónia mennyiségét.

2. Tudnivalók a RAVICTI alkalmazása előtt

Ne szedje a RAVICTI-t
- ha allergiás a glicerin-fenilbutirátra;
- ha heveny hyperammonaemiában (a vérében mért magas ammóniaszint) szenved, ami miatt sokkal gyorsabb beavatkozásra van szükség (ld. Figyelmeztetések és óvintézkedések szakasz).

Ha bizonytalan abban, hogy a fent felsoroltak közül valamelyik állapot vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt RAVICTI-t szedne.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A RAVICTI szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:
- ha vese- vagy májbántalmai vannak – mert a RAVICTI a veséjén és máján keresztül távozik szervezetéből;
- ha hasnyálmirigy-, gyomor- vagy bélbántalmai vannak – mert ezek a szervek felelősek a RAVICTI szervezetébe történő felszívódásáért.

Ha a fent felsoroltak közül valamelyik állapot Önre vonatkozik (vagy ha bizonytalan ezt illetően), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt RAVICTI-t szedne.

Néhány esetben, mint például fertőzéskor vagy műtét után, az ammónia mennyisége az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés ellenére nőhet és károsíthatja az agyat (hiperammonémiás enkefalopatia).

Más esetekben a vérben lévő ammónia mennyisége gyorsan megnőhet. Ebben az esetben a RAVICTI nem akadályozza meg, hogy a vérében lévő ammónia szintje veszélyesen megnőjön.
A magas ammóniaszint hányingerhez, hányáshoz vagy zavartsághoz vezethet.

Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, késedelem nélkül tájékoztassa a kezelőorvosát vagy menjen el a kórházba.

Ahhoz, hogy az orvosa meg tudja határozni az Ön számára a megfelelő adagot, laboratóriumi vizsgálatokra lesz szükség.

Egyéb gyógyszerek és a RAVICTI
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ezek hatása csökkenhet, ha RAVICTI-val egyidejűleg szedi őket. Ha ezeket a gyógyszereket szedi, rendszeresen vérvizsgálatot kell végeztetnie:
- midazolám és barbiturátok – nyugtatók, alvászavarra vagy epilepsziára alkalmazott szerek;
- fogamzásgátlók.

Arról is feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszereket szedi, mivel ezek növelhetik az ammónia mennyiségét szervezetében vagy megváltoztathatják a RAVICTI hatását:
- kortikoszteroidok – a szervezet gyulladt területeinek kezelésére;
- valproát – epilepszia elleni gyógyszer;
- haloperidol – bizonyos mentális állapotot érintő problémák kezelésére;
- probenecid – a vér magas húgysavszintjének kezelésére, ami köszvényt okozhat (hiperurikémia);
- lipázgátlók (például orlistat) – elhízás kezelésére;
- lipáz, a hasnyálmirigyműködést pótló kezelések része.

Ha a fent felsoroltak közül valamelyik állapot Önre vonatkozik (vagy ha bizonytalan ezt illetően), beszéljen kezelőorvosával mielőtt RAVICTI-t szedne.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás
- Ha Ön terhes, a RAVICTI alkalmazása előtt beszéljen a kezelőorvosával. Ha a RAVICTI szedése közben teherbe esik, beszéljen a kezelőorvosával. A RAVICTI nem alkalmazható terhesség alatt, mivel a készítmény magzatkárosító hatása nem zárható ki.
- Ha Ön fogamzóképes nő, a RAVICTI-val végzett kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell használnia. Beszélje meg a kezelőorvosával, melyik az Önnek legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer.
- Ha Ön szoptatni szándékozik, a RAVICTI szedését meg kell beszélnie az orvosával. El kell dönteni, hogy Ön szoptat-e vagy abbahagyja a RAVICTI szedését, figyelembe véve a kezelés előnyeit az Ön számára és a szoptatás előnyeit a csecsemő számára. Ennek az az oka, hogy a RAVICTI átjuthat az anyatejbe, és az újszülött / csecsemő károsodása nem zárható ki.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A RAVICTI nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban, ha Ön RAVICTI-t szed, szédülhet, illetve fájhat a feje. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ha ezeket a mellékhatásokat észleli.

3. Hogyan kell szedni a RAVICTI-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A RAVICTI-val végzett kezelés közben speciális, alacsony fehérjetartalmú étrendet kell követnie.
- Az étrendet az orvosa és a dietetikusa fogja megtervezni Önnek.
- Az előírt étrendet gondosan be kell tartania.
- Lehet, hogy kiegészítő aminosavkészítményeket is szednie kell.
- A kezelésre és a diétára vélhetőleg egész életében szüksége lesz, kivéve, ha sikeres májátültetésen esik át.

Mennyit kell bevenni
A kezelőorvosa meg fogja Önnek megmondani, hogy mennyit kell a RAVICTI-ból bevennie minden nap.
- Napi adag az Ön magasságától és testsúlyától, az étrendjében szereplő fehérjék mennyiségétől és a teljes karbamidciklus zavar állapotától függ.
- A kezelőorvosa kisebb adagot írhat fel Önnek, ha vese- vagy májproblémái vannak.
- Rendszeresen vérvizsgálatokra kell mennie, hogy a kezelőorvosa megállapíthassa a helyes adagot az Ön számára.
- A kezelőorvosa úgy dönthet, hogy Önnek naponta 3 alkalommal kell bevennie a RAVICTI-t. Kisgyermekeknél ez napi 4–6 alkalom is lehet. Az egyes adagok között legalább 3 órának kell eltelnie.

A gyógyszerszedésre vonatkozó útmutatások:
Kezelőorvosa el fogja Önnek mondani, hogyan kell bevennie a RAVICTI belsőleges folyadékot. Az alábbiak szerint vehető be:
- szájon át,
- csövön át, amely hasán keresztül a gyomrába vezet – ennek a neve ’gasztrosztóma’,
- csövön át, amely orrán keresztül a gyomrába vezet – ennek neve nazogasztrosztóma.

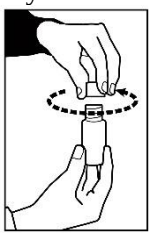
A RAVICTI-t szájon át kell szednie, kivéve, ha az orvosa másképp rendeli.

A RAVICTI és az étkezések
A RAVICTI-t étkezés közben vagy közvetlenül étkezés után vegye be. A kisgyermekeknek az etetés közben vagy közvetlenül azután kell beadni a gyógyszert.

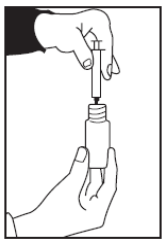
Az adag kimérése

- Az adagot szájfecskendővel mérje ki.
- A helyes RAVICTI mennyiség bevételéhez a RAVICTI palackra és szájfecskendőre van szüksége.

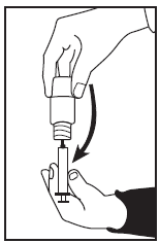
1. Nyissa ki a RAVICTI palackját, lenyomva és balra forgatva a kupakot.



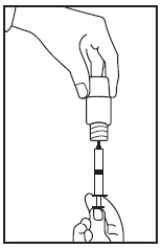
2. Helyezze bele a szájfecskendő hegyét a palackban található integrált fecskendőbetétbe.



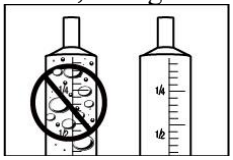
3. Fordítsa fejjel lefelé a palackot a még mindig bent lévő szájfecskendővel.



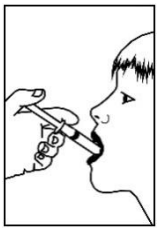
4. Töltse meg a szájfecskendőt, visszahúzva a dugattyút, amíg a fecskendő meg nem telik a kellő mennyiségű RAVICTI-vel.
    - Megjegyzés: Ha lehetséges, azt a szájfecskendőt használja, amelynek ml-es mérete a legközelebb áll (de nem kisebb) az ajánlott adaghoz (például, ha az adag 0,8 ml, 1 ml-es szájfecskendőt használjon).



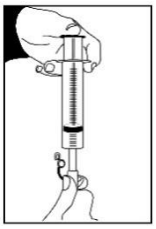
5. Ütögesse meg a szájfecskendőt a légbuborékok eltávolítása érdekében, hogy biztos lehessen benne, a megfelelő mennyiségű folyadékkal töltötte azt meg.



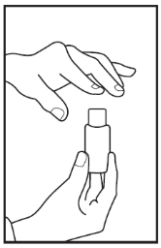
6. Nyelje le a folyadékot a szájfecskendőből vagy csatlakoztassa a szájfecskendőt a gasztrosztóma csövéhez vagy az orrszondához.



7. **Fontos megjegyzés:** Ne öntse vagy keverje bele a RAVICTI-t nagyobb mennyiségű folyadékba, például vízbe vagy gyümölcslébe, mivel a RAVICTI a legtöbb folyadéknál nehezebb. Ha a RAVICTI-t nagyobb mennyiségű folyadékhoz keveri, előfordulhat, hogy nem a teljes adagot veszi be.
8. A RAVICTI beleönthető kis mennyiségű puha ételbe, például ketchupba, tápszerekbe, almaszószba vagy sütőtökpürébe.
9. Ha a szájfecskendő mérete kisebb, mint a felírt adag, meg kell ismételnie ezeket a lépéseket, hogy a teljes adagot vegye be. Az egy nap alatt bevett összes adaghoz egyetlen szájfecskendőt kell használni.
10. Miután bevette a teljes adagot, igyon vizet, hogy biztosan ne maradjon gyógyszer a szájában, vagy öblítse ki a gasztrosztómát vagy orrszondát 10 ml vízzel, új szájfecskendőt használva. Annak érdekében, hogy a víz ne jusson a gyógyszer, a gasztrosztóma vagy a nazogasztrikus szonda öblítéséhez használt fecskendőt ne használja RAVICTI adagok kiméréséhez.



11. Zárja le palackot a kupak rácsavarásával.



12. **Fontos megjegyzés:** Ne öblítse ki a szájfecskendőt a napi adagok között, mivel a bejutó víz lebontja a RAVICTI-t. Ha a RAVICTI vízzel érintkezésbe kerül, a folyadék zavarossá válik. Az adagok beadása közötti időszakban a szájfecskendő tiszta és száraz helyen tartandó.
13. A nap utolsó adagjának bevétele után a szájfecskendőt el kell dobni. Másnap a szájfecskendőt ne használja fel újra RAVICTI adag kiméréséhez.
14. A megmaradt, fel nem használt fecskendőket egy másik palackhoz kell felhasználni. Minden palackot el kell dobni 14 nap után.

Ha az előírtnál több RAVICTI-t vett be
Amennyiben a gyógyszerből az előírtnál többet vett be, azonnal beszéljen egy orvossal.

Ha következő jelek valamelyikét észleli, beszéljen kezelőorvosával vagy keressen fel egy kórházat, mivel ezek a jelek a túladagolás vagy a magas ammóniaszint jelei lehetnek:
- álmosság, fáradtság, szórakozottság vagy néha zavartság;
- fejfájás;
- az ízérzés megváltozása;
- hallásproblémák;
- tájékozódási zavar;
- memóriazavar;

- meglévő ideggyógyászati betegségek súlyosbodhatnak.

Ha elfelejtette bevenni a RAVICTI-t
Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, mihelyt eszébe jut. Azonban, felnőttek esetén, ha a következő adag bevételéig kevesebb, mint 2 óra van, hagyja azt ki, és a következő adagot a megszokott időben vegye be.
Gyermekek esetében: ha a következő adag bevételéig kevesebb, mint 30 perc van, hagyja azt ki, és a következő adagot a megszokott időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a RAVICTI szedését
A gyógyszer szedését és a speciális alacsony fehérjetartalmú étrendet egész életében folytatnia kell. Ne hagyja abba a RAVICTI szedését anélkül, hogy előbb kezelőorvosával beszélne.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli. A gyógyszer szedése során az alábbi mellékhetások fordulhatnak elő:

Gyakori: 10–ből legfeljebb 1 beteget érinthet
- haspuffadás vagy hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, gyomorégés, felfúvódás, hányás, hányinger, fájdalom a szájban, öklendezés
- a kezek és a lábfejek dagadása, fáradtság
- szédülés, fejfájás vagy remegés
- étvágycsökkenés vagy -növekedés
- bizonyos ételektől való undor
- vérzés menstruációs időszakok között
- akne, kellemetlen bőrszag
- a laboratóriumi vizsgálatok eredményei emelkedett májenzimszintet, a vér sóháztartásának felborulását, bizonyos fajta fehérvérsejtek (limfociták) alacsony számát vagy alacsony D-vitaminszintet mutatnak.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet
- szájszárazságböfögés, hasfájás vagy hasi diszkomfort érzés, a széklet megváltozik, például olajos lesz, sürgős székelési ingere van, fájdalmas székletürítés, száj- vagy ajak gyulladása
- éhségérzet, magasabb testhőmérséklet
- hőhullámok
- epehólyag fájdalom
- húgyhólyag fájdalom
- hátfájás, ízületi duzzanat, izomgörcsök, kéz- és lábfájás, talpi bőnye gyulladás
- a bél vírusos fertőzése
- bizsergő érzés vagy zsibbadás, nyugtalanság, álmosság, alúszékonyság, beszédzavarok, zavarodottság, lehangoltság, ízlelési zavar
- kimaradt vagy szabálytalan menstruáció
- rekedt hang, orrvérzés, orrdugulás, torokgyulladás vagy torokfájás
- hajhullás, a szokásosnál erősebb izzadás, viszkető kiütés
- szabálytalan szívverés
- csökkent pajzsmirigy-működés
- súlycsökkenés vagy súlygyarapodás

- a vizsgálatok magasabb vagy alacsonyabb káliumszintet mutatnak ki a vérben
- a vizsgálatok emelkedett triglicerinszintet, alacsony sűrűségű lipoproteint vagy fehérvérsejtszámot mutatnak ki a vérben
- az EKG-vizsgálat (elektrokardiogram) eredménye kóros
- a vizsgálat hosszabb protrombinidőt mutat
- a vizsgálatok alacsony albuminszintet mutatnak ki a vérben.

Mellékhatások 2 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél
A következő mellékhatásokat egy klinikai vizsgálatban figyelték meg, amelybe 16, kéthónaposnál fiatalabb gyermeket vontak be:
- hasmenés, székrekedés, bélgáz képződés, a gyomortartalom visszafolyása, táplálási nehézség
- bőrkiütés
- a vörösvértestek csökkent száma
- a vérlemezkék emelkedett száma (növelheti a vérrögképződés valószínűségét)
- emelkedett májenzimszintek.

Mellékhatások 2 hónapnál idősebb 2 évnél fiatalabb gyermekeknél
- hasmenés, székrekedés
- ekcéma, körömbarázdák kialakulása, bőrkiütés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a RAVICTI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a palack címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a RAVICTI-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A palack kinyitása után a gyógyszert 14 napon belül el kell használnia. A palackot akkor is el kell dobni, ha az nem üres.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RAVICTI?
- A készítmény hatóanyaga a glicerin-fenilbutirát.
- 1,1 g glicerin-fenilbutirátot tartalmaz milliliter. Ez 1,1 g/ml sűrűségnek felel meg.
- A gyógyszernek nincsenek egyéb összetevői.

Milyen a RAVICTI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A folyadék egy 25 ml-es átlátszó palackban található, ami műanyag, gyermekbiztos kupakkal van lezárva. A RAVICTI helyes adagolásának biztosítása érdekében a gyógyszertárból az adagnak megfelelő méretű és a fecskendőbetéttel kompatibilis CE-jelölésű szájfecskendők szerzendők be.

Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy milyen típusú fecskendőt kell beszereznie a felírt adag mennyisége alapján.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Svédország

Gyártó
Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Svédország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: 12/2021

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) találhatók.