

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAVICTI 1,1 g/ml lichid oral

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de lichid conține fenilbutirat de glicerină 1,1 g. Acesta corespunde unei densități de 1,1 g/ml.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Lichid oral.

Lichid limpede, incolor până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RAVICTI este indicat pentru utilizarea ca terapie adjuvantă pentru abordarea terapeutică cronică a pacienților cu tulburări ale ciclului ureei (TCU), inclusiv deficite de carbamil-fosfat-sintetază-I (CPS), ornitin-carbamiltransferază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază I (ARG) și sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază, care nu pot fi controlate doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor.

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, în unele cazuri, administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine).

4.2 Doze și mod de administrare

RAVICTI trebuie prescris de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a tulburărilor ciclului ureei.

Doze

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, uneori, cu administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine), în funcție de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine alimentare necesar.

Este posibil ca terapia cu RAVICTI să fie necesară pe tot parcursul vieții, cu excepția cazului în care se optează pentru transplant hepatic ortotopic.

Adulți, adolescenți și copii

Doza recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat acid fenilbutiric și pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu sau de la injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la terapia cu RAVICTI este diferită.

Doza zilnică totală recomandată pentru RAVICTI se bazează pe aria suprafeței corporale și variază de la 4,5 ml/m² și zi până la 11,2 ml/m² și zi (5,3 g/m² și zi până la 12,4 g/m² și zi) și trebuie să țină cont de următoarele:

Doza zilnică totală trebuie fracționată în prize egale și administrată la fiecare masă (de exemplu de trei până la șase ori pe zi). Fiecare doză trebuie rotunjită până la cea mai apropiată valoare de 0,1 ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și de 0,5 ml pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Doza inițială recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat fenilbutirat

- 8,5 ml/m² și zi (9,4 g/m² și zi) la pacienții cu aria suprafeței corporale (ASC) < 1,3 m²
- 7 ml/m² și zi (8 g/m² și zi) la pacienții cu ASC ≥ 1,3 m²

Doza inițială pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI

Pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI trebuie să utilizeze doza de RAVICTI care conține aceeași cantitate de acid fenilbutiric. Conversia se realizează astfel:

- Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu comprimate (g) x 0,86
- Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu pulbere (g) x 0,81

Doza inițială la pacienții care trec de la administrarea de injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI

După ce au fost stabiliți cu administrare controlată de amoniac, pacienților care trec de la administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI trebuie să li se administreze o doză de RAVICTI aflată la extremitatea superioară a intervalului de doze de tratament (11,2 ml/m² și zi), cu determinarea concentrațiilor plasmatice de amoniac pentru ghidarea administrărilor ulterioare.

Schema de administrare zilnică recomandată de 8,5 ml/m² și zi - 11,2 ml/m² și zi în decursul unei perioade de până la 24 ore pentru pacienții stabiliți, fără hiperamoniemie ulterioară, este următoarea:

- Pasul 1: 100% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 50% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;
- Pasul 2: 50% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 100% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;
- Pasul 3: administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu este oprită și se continuă cu doza integrală de RAVICTI, în conformitate cu schema de administrare, timp de 4-8 ore.

Pentru date privind proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice la această grupă de vârstă, vezi pct. 5.1 și 5.2.

Ajustarea dozei și monitorizarea la adulți, adolescenți și copii

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Azotul reprezintă aproximativ 16% din greutatea proteinelor alimentare. Dat fiind că aproximativ 47% din azotul alimentar se excretă ca reziduu, iar un procent de aproximativ 70% dintr-o doză administrată de acid 4-fenilbutiric (PBA) va fi convertit în fenilacetilglutamină urinară (U-PAGN), doza inițială estimată de fenilbutirat de glicerină pentru o perioadă de 24 de ore este de 0,6 ml fenilbutirat de glicerină per gram de proteine alimentare ingerate în perioada de 24 de ore, presupunând că întreaga cantitate de azot rezidual este acoperită de fenilbutirat de glicerină și excretată sub formă de fenilacetilglutamină (PAGN).

Ajustarea în funcție de concentrația plasmatică de amoniac

Doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată, astfel încât să determine o valoare a concentrației plasmatice de amoniac în condiții de repaus alimentar mai mică decât jumătate din limita superioară a valorilor normale (LSN) la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. La sugari și copiii mici (în general, cu

vârsta sub 6 ani), în cazul cărora valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este dificil de stabilit din cauza meselor frecvente, prima valoare a amoniacului măsurată dimineața trebuie să se mențină sub LSN.

Ajustarea în funcție de fenilacetilglutamina urinară

Măsurătorile U-PAGN pot fi utilizate cu scop orientativ în ajustarea dozelor de fenilbutirat de glicerină și pentru a evalua complianța. Fiecare gram de U-PAGN excretat într-un interval de 24 de ore acoperă azotul rezidual generat de 1,4 grame de proteine alimentare. Dacă excreția U-PAGN este insuficientă pentru a acoperi aportul zilnic de proteine alimentare, iar valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât jumătate din LSN recomandată, doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată prin creștere. În ajustarea dozei trebuie să se țină cont de cantitatea de proteine alimentare care nu a fost acoperită, așa cum este indicat de valoarea U-PAGN la 24 de ore și de doza de fenilbutirat de glicerină estimată necesară per gram de proteine alimentare ingerate.

Valorile punctuale ale concentrației U-PAGN mai mici decât valorile următoare pot indica administrarea incorectă a medicamentului și/sau lipsa de complianță:

- 9000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani
- 7000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta ≥ 2 ani, cu aria suprafeței corporale $\leq 1,3$
- 5000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta ≥ 2 ani, cu aria suprafeței corporale $> 1,3$

Dacă valorile punctuale ale concentrației U-PAGN scad sub aceste valori, se recomandă evaluarea complianței la tratament și/sau monitorizarea eficacității administrării medicamentului (de exemplu prin sonda de alimentație) luându-se în considerare creșterea dozei de fenilbutirat de glicerină la pacienții complianți, cu scopul de a obține controlul optim al amoniacului (valori în condiții de repaus alimentar în limite normale pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și sub jumătate din LSN pentru pacienții de vârste mai mari).

Ajustarea în funcție de valorile concentrațiilor plasmatice ale fenilacetatului și fenilacetilglutaminei

Simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie, în absența valorilor crescute ale amoniacului sau a bolilor intercurrente pot fi semne ale toxicității acidului fenilacetic (PAA) (vezi pct. 4.4, toxicitatea PAA). Prin urmare, măsurarea valorilor plasmatice ale PAA și PAGN poate avea rol orientativ în stabilirea dozei. S-a observat că raportul dintre concentrația plasmatică a PAA, respectiv a PAGN (ambele măsurate în μg/ml) este în general subunitar (mai mic decât 1) la pacienții fără acumulare de PAA. La pacienții în cazul cărora raportul dintre PAA și PAGN depășește 2,5, creșterea suplimentară a dozei de fenilbutirat de glicerină poate să nu mătureze formarea de PAGN, chiar dacă cresc concentrațiile plasmatice ale PAA, din cauza saturării reacției de conjugare. În astfel de cazuri, creșterea frecvenței administrării dozei poate determina o valoare mai scăzută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA:PAGN mai mic. Valorile amoniacului trebuie monitorizate cu atenție atunci când se modifică doza de fenilbutirat de glicerină.

Deficitul de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2)

Siguranța și eficacitatea RAVICTI pentru tratamentul pacienților cu deficit de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2) nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți

Dozele sunt similare pentru pacienții adulți și pentru pacienții copii și adolescenți.

Doză omisă

Orice doză pe care ați uitat să o luați trebuie omisă și trebuie să se continue cu administrarea planificată a dozelor dacă următoarea doză programată este în decurs de 2 ore pentru adulți și în decurs de 30 minute pentru copii. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Studiile clinice cu RAVICTI nu au inclus un număr de subiecți cu vârsta ≥ 65 ani suficient pentru a determina dacă aceștia răspund în mod diferit față de subiecții mai tineri. În general, se impune precauție în stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic, începând de obicei cu doze situate la nivelul inferior ale intervalului de doze recomandate, luându-se în considerare frecvența mai mare a insuficienței hepatice, renale sau cardiace și a comorbidităților sau a altor tratamente medicamentoase concomitente.

Insuficiența hepatică

Deoarece conversia PAA în PAGN are loc în ficat, pacienții cu insuficiență hepatică severă pot avea o capacitate de conversie limitată, o valoare crescută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA plasmatic: PAGN mai mare. Prin urmare, doza pentru pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să se situeze la nivelul inferior al intervalului de doze recomandate ($4,5 \text{ ml/m}^2$ și zi) și trebuie menținută la nivelul minim necesar pentru a controla valorile amoniacului pacientului. O valoare a raportului PAA plasmatic: PAGN mai mare de 2,5 poate indica saturarea capacității de conversie a PAA în PAGN și necesitatea ca doza să fie redusă și/sau frecvența administrării dozelor să crească. Raportul concentrațiilor plasmatice PAA: PAGN poate fi util în monitorizarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiența renală

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei și insuficiență renală; nu se cunoaște siguranța fenilbutiratului de glicerină la pacienții cu insuficiență renală. RAVICTI trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. De preferință, la acești pacienți tratamentul trebuie inițiat și menținut cu doza minimă necesară pentru a controla amoniemia.

Mod de administrare

Administrare orală sau gastrointestinală.

RAVICTI trebuie luat cu alimente și administrat direct în gură folosind o seringă pentru administrare orală. Medicamentul nu trebuie adăugat și amestecat într-un volum mai mare de alt lichid, deoarece fenilbutiratul de glicerină este mai greu decât apa, fapt ce poate duce la administrarea incompletă. Au fost efectuate studii de compatibilitate (vezi pct. 4.5). RAVICTI poate fi adăugat într-o cantitate mică de piure de mere, ketchup sau piure de dovleac și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25°C). Medicamentul poate fi amestecat cu preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree și Citrulline) și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25°C) sau în decurs de maximum 24 de ore dacă este păstrat în frigider.

Pacienții trebuie informați că seringile pentru administrare orală cu marcajul CE compatibile cu insertul pentru seringă integrat în flacon, de dimensiunea adecvată pentru volumul de doză prescris, pot fi procurate de la farmacie (vezi pct. 6.6).

Flaconul de RAVICTI trebuie deschis prin apăsare pe capacul fără filet, urmată de răsucire la stânga. Vârful seringii pentru administrare orală trebuie introdus în insertul pentru seringă și flaconul trebuie întors cu baza în sus, în timp ce seringă este în continuare introdusă. Seringa pentru administrare orală trebuie apoi umplută trăgând de piston până când seringă conține cantitatea de medicament prescrisă. Seringa pentru administrare orală trebuie lovită ușor pentru a elimina bulele de aer, în timp ce se asigură faptul că este umplută cu cantitatea corectă de lichid. Lichidul poate fi înghițit direct din seringă pentru administrare orală sau seringă pentru administrare orală poate fi atașată la sonda de gastrostomă sau la sonda nazogastrică. Pentru toate dozele dintr-o zi trebuie utilizată aceeași seringă pentru administrare orală. Este important să se asigure faptul că seringă pentru administrare orală este curată și uscată în intervalul dintre administrările dozelor. Seringă pentru administrare orală nu trebuie clătită între administrările dozelor zilnice, deoarece prezența apei provoacă degradarea fenilbutiratului de glicerină. Flaconul trebuie închis bine după utilizare. Seringă pentru administrare orală trebuie aruncată după administrarea ultimei doze din acea zi.

De asemenea, pentru pacienții care nu pot utiliza medicamentul pe cale orală, RAVICTI poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau sondă pentru gastrostomă din silicon de uz medical, cu marcajul CE.

Pentru informații suplimentare privind modul de administrare și studiile de compatibilitate/stabilitate în timpul utilizării, vezi pct. 6.6.

Pregătirea pentru administrarea prin sondă nazogastrică sau sondă de gastrostomă

Studiile *in vitro* pentru evaluarea procentajului de recuperare a dozei totale administrate prin sonde nazogastrice, nazojunale sau de gastrostomă au demonstrat că procentajul dozei recuperate a fost > 99% pentru dozele ≥ 1 ml și de 70% pentru o doză de 0,5 ml. Pacienții care pot să înghită lichide trebuie să utilizeze RAVICTI pe cale orală, chiar și cei care au sondă nazogastrică și/sau de gastrostomă. Totuși, pentru pacienții care nu pot să înghită lichide, sonda nazogastrică sau de gastrostomă poate fi utilizată pentru a administra RAVICTI, după cum urmează:

- Trebuie să se utilizeze o seringă pentru administrare orală pentru a extrage doza prescrisă de RAVICTI din flacon
- Vârful seringii pentru administrare orală trebuie introdus în capătul sondei de gastrostomă/nazogastrice
- Trebuie să se utilizeze pistonul seringii pentru administrare orală pentru a administra RAVICTI în sondă
- 10 ml de apă sau preparat medical trebuie să se utilizeze pentru clătire, lăsându-se lichidul de clătire să se scurgă după administrare

Nu se recomandă administrarea unei doze de 0,5 ml sau mai mici prin sondă nazogastrică, sondă de gastrostomă sau sondă nazojunală, dat fiind gradul scăzut de recuperare a substanței active la în cazul utilizării acestei scheme terapeutice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă.
- Tratamentul hiperamoniemiei acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Chiar și în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, este posibil ca la un număr de pacienți să apară hiperamoniemia acută, inclusiv encefalopatia hiperamoniemică.

Absorbția scăzută a fenilbutiratului în caz de insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală

Enzimele pancreasului exocrin hidrolizează fenilbutiratul de glicerină în intestinul subțire, separând fracțiunea activă, fenilbutiratul, de glicerină. Acest proces permite ca fenilbutiratul să fie absorbit în circulație. Cantitatea scăzută de enzime pancreatice, absența acestora sau bolile intestinale care determină malabsorbția lipidelor pot duce la un grad redus sau spre zero de digerare a fenilbutiratului de glicerină și/sau de absorbție a fenilbutiratului și la controlul redus al valorilor amoniemiei. Valorile amoniemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală.

Neurotoxicitate

Manifestări clinice reversibile care indicau neurotoxicitate (de exemplu greață, vărsături, somnolență) au fost raportate în asociere cu valori ale fenilacetatului cuprinse între 499 și 1285 $\mu\text{g/ml}$ la pacienții cu neoplasm cărora li s-a administrat PAA intravenos. Cu toate că acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, trebuie suspectate valori crescute ale PAA la pacienții (în mod special la copiii cu vârsta < 2 luni) cu somnolență, confuzie, greață și letargie inexplicabile, dar cu valori ale amoniemiei normale sau scăzute.

Dacă simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie sunt prezente în absența unor valori crescute ale amoniemiei sau a altor boli intercurrente, se va măsura valoarea concentrației plasmatice a PAA și a raportului PAA: PAGN și trebuie să se ia în considerare scăderea dozei de fenilbutirat de glicerină sau creșterea frecvenței administrării dozelor dacă valoarea PAA depășește 500 μg/ml, iar raportul concentrațiilor plasmatice ale PAA: PAGN depășește 2,5.

Monitorizarea și analizele de laborator

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de profilul aminoacidic, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Pot fi necesare suplimente cu aminoacizi pentru a menține valorile normale ale aminoacizilor esențiali și ale aminoacizilor cu catenă ramificată. Ajustările suplimentare se pot baza pe monitorizarea valorilor amoniemiei, glutaminei, U-PAGN și/sau PAA și PAGN plasmatic, precum și ale raportului PAA plasmatic:PAGN (vezi pct. 4.2).

Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze amoniemia

Corticosteroizi

Utilizarea corticosteroizilor poate duce la descompunerea proteinelor din corp și poate crește concentrația plasmatică de amoniac. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când se utilizează concomitent corticosteroizi și fenilbutirat de glicerină.

Acid valproic și haloperidol

Hiperamoniemia poate fi indusă de acidul valproic și de haloperidol. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când este necesară utilizarea acidului valproic sau a haloperidolului la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei.

Probenecid

Probenecidul poate inhiba excreția pe cale renală a metaboliților fenilbutiratului de glicerină, inclusiv a PAGN.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.6).

Sarcina

RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină, vezi pct. 4.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă a medicamentelor cunoscute ca inhibitoare ale lipazei trebuie făcută cu precauție, dat fiind că fenilbutiratul de glicerină este hidrolizat de lipaza digestivă în acid fenilbutiric și glicerină. Acest lucru poate fi asociat cu un risc crescut de interacțiuni medicamentoase cu inhibitorii lipazei și cu lipaza conținută în terapiile de substituție a enzimelor pancreatice.

Nu poate fi exclus un posibil efect asupra izoenzimelor citocromului CYP2D6, și se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent substraturi ale CYP2D6.

S-a demonstrat că fenilbutiratul de glicerină și/sau metaboliții săi, PAA și PBA, sunt inductori slabi ai enzimelor CYP3A4 *in vivo*. Expunerea *in vivo* la fenilbutirat de glicerină a determinat scăderea expunerii sistemice la midazolam cu aproximativ 32% și creșterea expunerii la metabolitul 1-hidroxi al midazolamului, sugerând că, la starea de echilibru, dozele de fenilbutirat de glicerină au efect inductor asupra CYP3A4. Există potențialul de interacțiune dintre fenilbutiratul de glicerină, ca inductor al CYP3A4, și substanțele metabolizate în principal pe calea CYP3A4. Prin urmare, efectele

terapeutice și/sau valorile cu efecte metabolice ale medicamentelor, inclusiv ale unor contraceptive orale, care sunt substraturi ale acestei enzime pot fi reduse, iar efectele lor totale nu pot fi garantate în urma administrării concomitente cu fenilbutirat de glicerină.

Alte medicamente, cum sunt corticosteroizii, acidul valproic, haloperidolul și probenecidul, pot avea potențialul de a modifica valorile amoniemiei, vezi pct. 4.4.

Efectele fenilbutiratului de glicerină asupra izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP) și potențialul de interacțiune cu celecoxib au fost studiate la om, fără să fi fost observată o dovadă de interacțiune.

Efectele fenilbutiratului de glicerină asupra altor izoenzime ale citocromului CYP nu au fost studiate la om și nu pot fi excluse.

Studiile de compatibilitate au demonstrat stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fenilbutiratului de glicerină împreună cu următoarele alimente și suplimente alimentare: piure de mere, ketchup, piure de dovleac și cinci preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree și Citrulline) consumate în mod obișnuit de pacienții cu tulburări ale ciclului ureei (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Utilizarea RAVICTI la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie însoțită de utilizarea unor măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele provenite din utilizarea fenilbutiratului de glicerină la femeile gravide sunt limitate. Fenilbutiratul de glicerină nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fenilbutiratul de glicerină sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu fenilbutirat de glicerină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Fenilbutiratul de glicerină nu a avut niciun efect asupra fertilității sau asupra funcției de reproducere la masculii și femelele de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu există date privind fertilitatea la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

RAVICTI poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dat fiind că tratamentul cu fenilbutirat de glicerină poate provoca amețeală sau cefalee (vezi pct. 4.8). Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje cât timp prezintă aceste reacții adverse.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse a fost făcută pe baza expunerii a 114 pacienți cu tulburări ale ciclului ureei (65 de adulți și 49 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 17 ani) cu deficite de CPS, OTC, ASS, ASL, ARG sau HHH, în cadrul a 4 studii clinice de scurtă durată și a 3 studii clinice de lungă durată, în cadrul cărora 90 de pacienți au finalizat o durată de 12 luni (mediana expunerii = 51 de săptămâni).

La începutul tratamentului pot apărea: durere abdominală, greață, diaree și/sau cefalee; de obicei, aceste reacții dispar în decurs de câteva zile, chiar dacă tratamentul continuă. Cele mai frecvente reacții adverse (>5%) raportate în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină au fost diaree, flatulență și cefalee (fiecare 8,8%); scădere a poftei de mâncare (7,0%), vărsături (6,1%); și oboseală, greață și miros anormal al pielii (fiecare 5,3%).

În cadrul unui studiu clinic care a inclus 16 pacienți cu tulburări ale ciclului ureei cu vârsta sub 2 luni au fost evaluate reacții adverse suplimentare. Expunerea mediană a fost de 10 luni (interval: 2-20 luni).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de aparate, sisteme și organe și categorii de frecvență. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Orice reacție adversă raportată la un singur pacient a întrunit criteriile pentru categoria „mai puțin frecvente”. Din cauza rarității pacienților cu tulburări ale ciclului ureei, și din cauza bazei de date de dimensiuni mici a populației la care s-a studiat siguranța medicamentului (N=114), nu se cunosc reacțiile adverse cu frecvența din categoriile „rare” și „foarte rare”.

Tabelul 1. Lista reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecție virală gastrointestinală
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipotiroidie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare, creștere a poftei de mâncare
	Mai puțin frecvente	Hipoalbuminemie, hipopotasemie
Tulburări psihice	Frecvente	Aversiune față de alimente
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală, cefalee, tremor
	Mai puțin frecvente	Disgeuzie, letargie, parestezie, hiperactivitate psihomotorie, somnolență, tulburări de vorbire
	Mai puțin frecvente	Stare de confuzie, dispoziție depresivă
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Aritmie ventriculară
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Disfonie, epistaxis, congestie nazală, durere la nivel orofaringian, iritație la nivelul gâtului
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Flatulență, diaree, vărsături, greață, dureri

		abdominale, dispepsie, distensie a abdomenului, constipație, disconfort oral, spasme tipice vărsăturilor
	Mai puțin frecvente	Disconfort abdominal, scaune anormale, xerostomie, eructații, nevoia imperioasă de a defeca, durere la nivelul etajului abdominal superior și/sau inferior, defecare dureroasă, steatoree, stomatită
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Durere la nivelul vezicii biliare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Miros anormal al pielii, acnee
	Mai puțin frecvente	Alopecie, hiperhidroză, erupție cutanată însoțită de prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Dorsalgie, inflamare a articulațiilor, spasme musculare, dureri la nivelul extremităților, fascită plantară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Durere la nivelul vezicii urinare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Metroragie
	Mai puțin frecvente	Amenoree, menstruație neregulată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală, edeme periferice
	Mai puțin frecvente	Foame, pirexie
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei, valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei, creștere a decalajului anionic, scădere a numărului de limfocite, scădere a valorilor vitaminei D
	Mai puțin frecvente	Creștere a potasemiei, creștere a valorilor trigliceridemiei, modificări pe electrocardiogramă, creștere a valorilor concentrațiilor plasmatiche ale lipoproteinelor de joasă densitate, prelungire a timpului de protrombină, creștere a numărului de leucocite, creștere ponderală, scădere ponderală

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la pacienții adulți în timpul tratamentului de lungă durată cu fenilbutirat de glicerină au inclus durere la nivelul etajului abdominal superior [3 din 49 de copii și adolescenți (6,1%) comparativ cu 1 din 51 adulți (2,0%)] și creștere a decalajului anionic [2 din 49 de copii și adolescenți (4,1%) comparativ cu 0 din 51 adulți (0%)].

În cadrul unui studiu clinic suplimentar de lungă durată (24 luni), necontrolat, în regim deschis, siguranța RAVICTI a fost evaluată la 16 pacienți cu tulburări ale ciclului ureei cu vârsta sub 2 luni și la 10 pacienți copii cu tulburări ale ciclului ureei, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și sub 2 ani. Expunerea mediană a fost de 10 luni (interval: 2-20 luni), iar expunerea mediană la grupa de vârstă cuprinsă între 2 luni și sub 2 ani a fost de 9 luni (interval: 0,2-20,3 luni). Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în rezumat.

Tabelul 2. Lista reacțiilor adverse la pacienți cu vârsta sub 2 luni

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Termen preferat	Total (N=16)
Tulburări hematologice și limfatice	2 (12,5%)

Anemie	1 (6,3%)
Trombocitoză	1 (6,3%)
Tulburări metabolice și de nutriție	1 (6,3%)
Hipofagie	1 (6,3%)
Tulburări gastro-intestinale	3 (18,8%)
Diaree,	2 (12,5%)
Constipație	1 (6,3%)
Flatulență	1 (6,3%)
Boala de reflux gastroesofagian	1 (6,3%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	3 (18,8%)
Erupție cutanată tranzitorie	3 (18,8%)
Investigații diagnostice	4 (25%)
Scăderea concentrației de aminoacizi	1 (6,3%)
Creșterea valorilor gamma-glutamyltransferazei	1 (6,3%)
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	1 (6,3%)
Creșterea valorilor transaminazelor	1 (6,3%)

Tabelul 3. Lista reacțiilor adverse la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și sub 2 ani

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Termen preferat	Total (N=10)
Tulburări gastro-intestinale	2 (20%)
Constipație	1 (10%)
Diaree	1 (10%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	2 (20%)
Eczemă	1 (10%)
Apariția striatiilor pe unghii	1 (10%)
Erupție cutanată tranzitorie	1 (10%)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

PAA, metabolitul activ al fenilbutiratului de glicerină, este asociat cu semne și simptome de neurotoxicitate (vezi pct. 4.4) și se poate acumula la pacienții care au utilizat o doză mai mare decât cea recomandată. În caz de supradozaj, administrarea medicamentului trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX09

Mecanism de acțiune

Fenilbutiratul de glicerină este un medicament care se atașează de azot. Este o trigliceridă formată din 3 molecule de acid fenilbutiric legate de un schelet de glicerină.

Tulburările ciclului ureei sunt deficite congenitale ale enzimelor sau substanțelor transportoare necesare pentru a sintetiza ureea din amoniac (NH_3 , NH_4^+). Absența acestor enzime sau a substanțelor transportoare determină acumularea amoniacului la valori toxice în sângele și creierul pacienților afectați. Fenilbutiratul de glicerină este descompus prin hidroliză de lipazele pancreatice în acid fenilbutiric, care este convertit prin beta-oxidare în fenilacetat, fracțiunea activă a fenilbutiratului de glicerină. Fenilacetatul se conjugă cu glutamina (care conține 2 molecule de azot) prin acetilare la nivelul ficatului și rinichilor, și formează fenilacetil-glutamină, care este excretată pe cale renală. La nivel molar, fenilacetil-glutamina, ca și ureea, conține 2 molecule de azot și oferă un vehicul alternativ pentru excreția azotului rezidual.

Efecte farmacodinamice

Efecte farmacologice

În analiza comună a studiilor în care pacienții au trecut de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu fenilbutirat de glicerină, $\text{ASC}_{0-24\text{ore}}$ a amoniacului a fost de 774,11 pe durata tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, respectiv de 991,19 [(micromol/l)*oră] pe durata tratamentului cu fenilbutirat de sodiu ($n = 80$, raportul mediilor geometrice 0,84; intervale de încredere de 95% 0,740, 0,949).

Electrofiziologia cardiacă

Efectul asupra intervalului QTc al administrării de doze repetate de fenilbutirat de glicerină de 13,2 g pe zi și 19,8 g pe zi (aproximativ 69% și 104% din doza zilnică maximă recomandată) a fost evaluat într-un studiu randomizat, încrucișat, controlat cu placebo și cu comparator activ (moxifloxacină 400 mg), cu patru grupuri de tratament, la 57 de subiecți sănătoși. Limita superioară a intervalului de încredere ÎI 95% unidirecțional pentru cel mai mare QTc ajustat pentru placebo și corectat pentru momentul inițial, pe baza metodei de corecție individuală (QTcI) pentru fenilbutiratul de glicerină a fost sub 10 ms, demonstrând că fenilbutiratul de glicerină nu a avut niciun efect de prelungire a intervalului QT/QTc. Sensibilitatea studiului a fost confirmată de prelungirea semnificativă a intervalului QTc produsă de comparatorul activ, moxifloxacină.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice la pacienți adulți cu tulburări ale ciclului ureei

Un studiu de non-inferioritate, încrucișat, orb, controlat cu comparator activ, cu durata de 4 săptămâni (Studiul 1)

Un studiu de non-inferioritate, randomizat, încrucișat, dublu-orb, controlat cu comparator activ (Studiul 1) a comparat doze echivalente de fenilbutirat de glicerină și fenilbutirat de sodiu, prin evaluarea valorilor amoniacului venos la interval de 24 de ore la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei care fuseseră tratați pentru acestea cu fenilbutirat de sodiu înainte de înrolare. Pacienții trebuiau să fie diagnosticați cu tulburare a ciclului ureei cu deficit de CPS, OTC sau ASS, diagnostic confirmat prin analize enzimatic, biochimice sau genetice. Era necesar ca pacienții să nu prezinte la înrolare dovezi clinice de hiperamoniemie și nu li s-a permis să utilizeze medicamente despre care se cunoaște că determină creșterea concentrațiilor plasmatice de amoniac (de exemplu valproat), accelerează catabolismul proteinelor (de exemplu corticosteroizi), sau influențează semnificativ clearance-ul renal (de exemplu probenecid).

Fenilbutiratul de glicerină a fost non-inferior față de fenilbutiratul de sodiu în ce privește ASC la 24 de ore a amoniacului. În această analiză au fost evaluați 44 de pacienți. ASC medie la 24 de ore a amoniacului venos la starea de echilibru a fost de 866 micromol/l*oră pentru fenilbutiratul de glicerină, respectiv de 977 micromol/l*oră pentru fenilbutiratul de sodiu ($n = 44$, raportul mediilor geometrice 0,91; intervale de încredere 95% 0,799, 1,034).

În concordanță cu valorile plasmatice ale amoniacului, valorile glutaminei din sânge au fost mai scăzute în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, în comparație cu terapia cu fenilbutirat de sodiu, în fiecare grup al studiului încrucișat (scădere de $44,3 \pm 154,43$ micromol/l după terapia cu fenilbutiratul de glicerină în comparație cu NaPBA; $p = 0,064$, test- t pentru eșantioane perechi; $p = 0,048$, testul Wilcoxon pentru diferența rangurilor).

Studiu de extensie, deschis, necontrolat, la adulți

Un studiu de extensie de lungă durată (12 luni), deschis, necontrolat (Studiul 2) a fost realizat pentru a evalua lunar controlul amoniemiei și episoadele de hiperamoniemie pe durata a 12 luni. A fost înrolat în studiu un număr total de 51 de pacienți adulți cu deficite de CPS, OTC, ASS, ASL, ARG și HHH; toți, cu excepția a 6 dintre ei, trecuseră de la terapia cu fenilbutirat de sodiu la administrarea de doze echivalente de fenilbutirat de glicerină. Valorile amoniacului venos au fost monitorizate lunar. Valorile medii ale amoniacului venos în condiții de repaus alimentar în Studiul 2 au fost între limitele normale pe durata tratamentului pe termen lung cu fenilbutirat de glicerină (interval: 6-30 micromol/l). Din 51 de pacienți adulți care au participat la Studiul 2, 7 pacienți (14%) au raportat în total 10 episoade de hiperamoniemie pe durata tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, în comparație cu 9 pacienți (18%) care raportaseră în total 15 episoade în cele 12 luni dinainte de intrarea în studiu, în timp ce erau tratați cu fenilbutirat de sodiu.

Copii și adolescenți

Studiile clinice la copii și adolescenți cu tulburări ale ciclului ureei

Eficacitatea fenilbutiratului de glicerină la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 2 luni și 17 ani cu deficite de OTC, ASS, ASL și ARG a fost evaluată în 2 studii deschise, cu secvență fixă, cu fenilbutirat de sodiu și trecerea la doză echivalentă de fenilbutirat de glicerină (Studiile 3 și 4). Studiul 3 a avut durată de 14 zile, iar Studiul 4 a avut durată de 10 zile.

S-a constatat că fenilbutiratul de glicerină este non-inferior față de fenilbutiratul de sodiu în ce privește controlul amoniemiei în ambele studii pediatrice. În analiza comună a studiilor de scurtă durată la copii (Studiul 3 și Studiul 4), valorile plasmatice ale amoniacului au fost semnificativ mai scăzute după trecerea la administrarea de fenilbutirat de glicerină; $ASC_{0-24ore}$ a amoniacului a fost de 626,79 pe durata tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, respectiv de 871,72 (micromol/l)*oră pe durata tratamentului cu fenilbutirat de sodiu ($n = 26$, raportul mediilor geometrice 0,79; intervale de încredere 95% 0,647, 0,955).

De asemenea, valorile medii ale glutaminei din sânge au fost nesemnificativ mai scăzute după tratamentul cu fenilbutirat de glicerină în comparație cu tratamentul cu fenilbutirat de sodiu, cu $-45,2 \pm 142,94$ micromol/l ($p = 0,135$, test- t pentru eșantioane perechi; $p = 0,114$, testul Wilcoxon pentru diferența rangurilor).

Studii de extensie deschise, necontrolate, la pacienți copii și adolescenți

Au fost realizate trei studii deschise, necontrolate, de lungă durată (12 luni), pentru a evalua lunar controlul amoniemiei și episoadele de hiperamoniemie pe durata a 12 luni (Studiul 2, care a înrolat și adulți, și extensiile Studiilor 3 și 4). Au fost înrolați în total 49 de copii cu vârsta între 2 luni și 17 ani, cu deficite de OTC, ASS, ASL și ARG; toți, cu excepția unuia, fuseseră trecuți de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu fenilbutirat de glicerină. Valorile medii ale amoniacului venos în condiții de repaus alimentar au fost între limite normale pe durata tratamentului de lungă durată cu fenilbutirat de glicerină (interval: 17-25 micromol/l). Din 49 de copii și adolescenți care au participat la aceste studii de extensie, 12 pacienți (25%) au raportat în total 17 episoade de hiperamoniemie pe durata tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, în comparație cu 21 de pacienți (43%) care raportaseră în total 38 de episoade în cele 12 luni dinainte de intrarea în studiu, în timp ce erau tratați cu fenilbutirat de sodiu.

A fost efectuat un studiu deschis, de lungă durată (Studiul 5) pentru evaluarea controlului amoniemiei la pacienți copii și adolescenți cu TCU. În studiu au fost înrolați în total 45 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, cu TCU, care au finalizat Studiul 2 și extensiile de siguranță ale Studiilor 3 și 4. Durata participării la studiu a variat între 0,2 și 5,9 ani. Valorile amoniacului venos au fost monitorizate cel puțin o dată la 6 luni. Valorile medii ale amoniacului venos la pacienții copii și adolescenți din Studiul 5 s-au situat între limitele normale pe parcursul tratamentului de lungă durată (24 luni) cu fenilbutirat de glicerină (interval: 15-25 micromol/l). Dintre cei 45 pacienți copii și adolescenți care au participat la tratamentul în regim deschis cu fenilbutirat de glicerină, 11 pacienți (24%) au raportat un număr total de 22 episoade de hiperamoniemie.

În cadrul unui studiu clinic suplimentar de lungă durată (24 luni), necontrolat, în regim deschis, siguranța RAVICTI a fost evaluată la 16 pacienți cu tulburări ale ciclului ureei cu vârsta sub 2 luni și la 10 pacienți copii cu tulburări ale ciclului ureei, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și sub 2 ani.

Studiu efectuat la copii cu vârsta sub 2 luni

La un studiu de lungă durată (24 luni), necontrolat, în regim deschis, au participat în total 16 pacienți copii cu tulburări ale ciclului ureei, cu vârsta sub 2 luni, dintre care 10 pacienți au efectuat conversia de la fenilbutirat de sodiu la RAVICTI. Trei pacienți nu mai fuseseră tratați anterior, iar la alți trei pacienți s-a oprit treptat administrarea intravenoasă de benzoat de sodiu și fenilacetat de sodiu, în timp ce a fost inițiată administrarea RAVICTI. Toți pacienții au efectuat cu succes tranziția la RAVICTI în interval de 3 zile, unde efectuarea cu succes a tranziției a fost definită prin lipsa semnelor și a simptomelor de hiperamoniemie și o valoare a amoniacului venos sub 100 micromol/l. Valorile medii normalizate ale amoniacului venos la pacienții copii cu vârsta sub 2 luni au fost în limite normale în timpul tratamentului de lungă durată cu fenilbutirat de glicerină (interval: 35-94 micromol/l).

Hiperamoniemia a fost raportată la 5 (50%) dintre subiecții cu vârsta < 1 lună (toate cazurile grave, dar non-letale) și la 1 subiect (16,7%) cu vârsta de 1-2 luni (non-letală), ceea ce este în concordanță cu tipurile mai severe de boli diagnosticate în perioada neonatală. La 4 subiecți din 5 cu vârsta < 1 lună, factorii de risc posibili au inclus factori precipitanți de natură infecțioasă, episoade de hiperamoniemie la momentul inițial și omiterea unei doze. Pentru ceilalți 2 subiecți (unul cu vârsta < 1 lună, unul cu vârsta de 1-2 luni) nu au fost raportați factori declanșatori precipitanți și nici doze omise. Ajustarea dozei a avut loc la 3 subiecți cu vârsta < 1 lună.

Studiu efectuat la copii cu vârsta de la 2 luni la sub 2 ani

La un studiu de lungă durată (24 luni), necontrolat, în regim deschis, au participat în total 10 pacienți copii cu tulburări ale ciclului ureei, cu vârsta de la 2 luni la sub 2 ani, dintre care 6 pacienți au efectuat conversia de la fenilbutirat de sodiu la RAVICTI și un pacient a efectuat conversia de la fenilbutirat de sodiu și benzoat de sodiu. Doi pacienți nu mai fuseseră tratați anterior, iar la alt pacient s-a oprit treptat administrarea intravenoasă de benzoat de sodiu și fenilacetat de sodiu, în timp ce a fost inițiată administrarea RAVICTI.

9 pacienți au efectuat cu succes tranziția la RAVICTI în interval de 4 zile, urmate de 3 zile de observație, pentru 7 zile în total, unde efectuarea cu succes a tranziției a fost definită prin lipsa semnelor și a simptomelor de hiperamoniemie și o valoare a amoniacului venos sub 100 micromol/l. Un pacient suplimentar a dezvoltat hiperamoniemie în ziua 3 de administrare și a prezentat complicații chirurgicale (perforație intestinală și peritonită) după introducerea unui tub jejunal în ziua 4. Acest pacient a prezentat un episod de hiperamoniemie în ziua 6 și ulterior a decedat din cauza sepsisului provocat de peritonită neasociată cu medicamentul. Cu toate că 2 pacienți au prezentat în ziua 7 valori ale amoniacului de 150 micromol/l, respectiv 111 micromol/l, niciunul dintre aceștia nu a prezentat semne și simptome asociate de hiperamoniemie.

La 3 pacienți s-a raportat un număr total de 7 episoade de hiperamoniemie, definite prin apariția unor semne și simptome în concordanță cu hiperamoniemia (de exemplu vărsături frecvente, greață, cefalee, letargie, iritabilitate, combativitate și/sau somnolență) asociate cu valori crescute ale amoniacului venos, care au necesitat intervenție medicală. Episoadele de hiperamoniemie au fost precipitate de vărsături, infecție la nivelul tractului respirator superior, gastroenterită, scăderea aportului caloric sau nu a existat nici un eveniment precipitant (3 evenimente). A existat un pacient suplimentar care a prezentat o valoare a amoniacului venos care a depășit 100 micromol/l, dar care nu a fost asociată cu un episod de hiperamoniemie.

RAM sunt rezumate la pct. 4.8.

Inversarea afectărilor neurologice preexistente este improbabilă în urma tratamentului, și este posibil ca deteriorarea neurologică să continue la unii pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

RAVICTI este un precursor medicamentos al PBA. După ingestia orală, PBA este detașat de pe scheletul de glicerină în tractul gastrointestinal de lipazele pancreatice. Apoi, PBA derivat din fenilbutiratul de glicerină este convertit prin β -oxidare în PAA.

La subiecții adulți sănătoși cărora li s-a administrat oral o doză unică de 2,9 ml/m² de fenilbutirat de glicerină în condiții de repaus alimentar, valorile maxime ale concentrațiilor plasmatice de PBA, PAA și PAGN au fost atinse în interval de 2 ore, 4 ore, respectiv 4 ore. La administrarea de fenilbutirat de glicerină în doză unică, concentrațiile plasmatice ale PBA au fost cuantificabile la 15 din 22 de participanți la primul moment de verificare după administrarea dozei (0,25 ore). Media concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) pentru PBA, PAA și PAGN a fost de 37,0 micrograme/ml, 14,9 micrograme/ml, respectiv 30,2 micrograme/ml. La subiecții sănătoși, fenilbutiratul de glicerină nu a fost detectat intact în plasmă.

La subiecții sănătoși, creșterea expunerii sistemice la PAA, PBA și PAGN s-a realizat în mod dependent de doză. În urma administrării de 4 ml de fenilbutirat de glicerină timp de 3 zile (de 3 ori pe zi [TID]), C_{max} medie și ASC au fost de 66 μ g/ml și 930 μ g•h/ml pentru PBA, respectiv 28 micrograme/ml și 942 μ g•h/ml pentru PAA. În același studiu, în urma administrării de 6 ml de fenilbutirat de glicerină timp de 3 zile (TID), C_{max} medie și ASC au fost de 100 μ g/ml și 1400 μ g•h/ml pentru PBA, respectiv 65 μ g/ml și 2064 μ g•h/ml pentru PAA.

La pacienții adulți cu tulburări ale ciclului ureei cărora li s-au administrat doze repetate de fenilbutirat de glicerină, valorile maxime ale concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ($C_{max, se}$) ale PBA, PAA și PAGN au fost atinse după 8 ore, 12 ore, și respectiv 10 ore de la utilizarea primei doze din zi. La pacienții cu tulburări ale ciclului ureei, fenilbutiratul de glicerină nu a fost detectat intact în plasmă.

Modelarea farmacocinetică a populației și simulările de scheme terapeutice sugerează că PBA pătrunde în circulație cu circa 70-75% mai lent atunci când este administrat pe cale orală ca fenilbutirat de glicerină, în comparație cu fenilbutirat de sodiu, și indică, de asemenea, că aria suprafeței corporale este cea mai importantă covariată care explică variabilitatea clearance-ului PAA.

Distributie

In vitro, legarea de proteinele plasmatice umane a metaboliților marcați cu ¹⁴C a fost de 80,6% până la 98,0% pentru PBA (peste 1-250 microgram/ml), respectiv 37,1% până la 65,6% pentru PAA (peste 5-500 microgram /ml). Legarea PAGN de proteinele plasmatice a fost de 7% până la 12% și nu au fost observate efecte de concentrație.

Metabolizare

După administrarea orală, lipazele pancreatice hidrolizează fenilbutiratul de glicerină și eliberează PBA. PBA este β -oxidat la PAA, care se conjugă cu glutamina în ficat și rinichi, prin enzima fenilacetil-CoA: Lglutamin- N-acetiltransferază, formând PAGN. Ulterior, PAGN se elimină în urină.

Saturarea conjugării PAA și glutaminei pentru a forma PAGN a fost sugerată de creșterea raportului dintre PAA plasmatic și PAGN odată cu creșterea dozei și cu gravitatea crescută a insuficienței hepatice.

La subiecții sănătoși, după administrarea a 4 ml, 6 ml, și 9 ml de 3 ori pe zi timp de 3 zile, raportul dintre ASC_{0-23ore} medie a PAA față de PAGN a fost de 1, 1,25, și respectiv 1,6. Într-un studiu separat, efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică (Child-Pugh B și C), raportul valorilor medii ale PAA și PAGN la toți pacienții tratați cu 6 ml și 9 ml de două ori pe zi a variat de la 0,96 la 1,28, iar pentru pacienții tratați cu 9 ml de două ori pe zi a variat de la 1,18 la 3,19.

În studiile *in vitro*, activitatea specifică a lipazelor asupra fenilbutiratului de glicerină a fost observată în următoarea ordine descrescătoare: lipaza trigliceridă pancreatică, carboxil-ester lipaza, și proteina 2 asociată cu lipaza pancreatică. De asemenea, fenilbutiratul de glicerină a fost hidrolizat *in vitro* de esterase în plasma umană. În aceste studii *in vitro*, dispariția completă a fenilbutiratului de glicerină nu a produs PBA echivalent molar, ceea ce sugerează formarea unor metaboliți mono- sau di-esteri. Cu toate acestea, formarea mono- sau di-esterilor nu a fost studiată la om.

Eliminare

Procentajul mediu (abatere medie) al PBA administrat și eliminat ca PAGN a fost de aproximativ 68,9% (17,2) la adulți și de 66,4% (23,9) la pacienții copii și adolescenți cu TCU, la starea de echilibru. PAA și PBA au reprezentat metaboliți urinari minori, fiecare reprezentând <1% din doza de PBA administrată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Într-un studiu efectuat la pacienți cu ciroză hepatică decompensată clinic și encefalopatie hepatică (Child-Pugh B și C), media C_{max} a PAA a fost de 144 $\mu\text{g/ml}$ (interval: 14-358 $\mu\text{g/ml}$) după administrarea zilnică de 6 ml fenilbutirat de glicerină de două ori pe zi, în timp ce C_{max} medie a PAA a fost de 292 $\mu\text{g/ml}$ (interval: 57-655 $\mu\text{g/ml}$) după administrarea zilnică de 9 ml fenilbutirat de glicerină de două ori pe zi. Raportul valorilor medii ale PAA și PAGN pentru toți pacienții tratați cu 6 ml de două ori pe zi a variat de la 0,96 la 1,28, iar pentru pacienții tratați cu 9 ml de două ori pe zi a variat de la 1,18 la 3,19. După administrarea de doze repetate, o concentrație a PAA >200 $\mu\text{g/l}$ a fost asociată cu un raport al concentrațiilor plasmatice ale PAA și PAGN mai mare de 2,5.

Toate aceste constatări indică posibilitatea ca la pacienții cu insuficiență hepatică severă conversia PAA în PAGN să fie modificată iar un raport al concentrațiilor plasmatice ale PAA și PAGN > 2,5 identifică pacienții cu risc de valori crescute ale PAA.

Insuficiența renală

Farmacocinetica fenilbutiratului de glicerină la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei cu boală renală cronică în stadiu terminal (BRCT) sau la cei care efectuează ședințe de hemodializă, nu a fost studiată.

Sexul

La voluntarii adulți sănătoși s-a constatat un efect al sexului în cazul tuturor metaboliților, femeile având în general concentrații plasmatice mai mari ale tuturor metaboliților, comparativ cu bărbații, la valorile de doze administrate. La voluntarele sănătoase, C_{max} medie a PAA a fost de 51% și cu 120% mai mare decât la voluntari după administrarea a 4 ml și 6 ml de 3 ori pe zi timp de 3 zile. $ASC_{0-23\text{ore}}$ medie normalizată pentru doză a PAA a fost cu 108% mai mare la femei decât la bărbați. Cu toate acestea, la pacienții cu TCU dozele trebuie stabilite individual, în funcție de necesitățile metabolice specifice și de capacitatea enzimatică reziduală a pacientului, indiferent de sex.

Copii și adolescenți

Modelarea farmacocinetică a populației și simulările de scheme terapeutice sugerează că aria suprafeței corporale este cea mai importantă covariată care explică variabilitatea clearance-ului PAA. Clearance-ul PAA a fost de 7,1 l/oră, 10,9 l/oră, 16,4 l/oră, respectiv 24,4 l/oră, la pacienții cu TCU cu vârstele ≤ 2 ani, 3-5 ani, 6-11 ani și 12-17 ani. La 16 pacienți copii cu tulburări ale ciclului ureei, cu vârsta sub 2 luni, clearance-ul PAA a fost de 3,8 l/h. La 7 pacienți copii cu vârsta de la 2 luni până la sub 2 ani cărora li s-a administrat RAVICTI timp de până la 12 luni, concentrațiile PAA, PBA și PAGN nu au crescut în perioada de tratament, iar mediana globală a concentrațiilor PAA, PBA și PAGN la acești pacienți a fost similară cu valorile observate la copiii și adolescenții de vârste mai mari.

Raportul maxim mediu dintre PAA și PAGN la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei cu vârsta de la naștere până la sub 2 luni a fost mai mare (medie: 1,65; interval 0,14-7,07) decât la pacienții cu

tulburări ale ciclului ureei cu vârsta de la 2 luni la sub 2 ani (medie: 0,59; interval 0,17-1,21). La subiecții cu vârsta < 2 luni nu s-a observat toxicitate PAA.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Carcinogenitate

Într-un studiu efectuat la șobolani, fenilbutiratul de glicerină a cauzat o creștere semnificativă statistic a incidenței adenomului celulelor acinare pancreatice, a carcinomului și a adenomului asociat cu carcinomul la masculi și femele, la o doză de 4,7 și 8,4 ori mai mare decât doza recomandată la pacienții adulți (6,87 ml/m² și zi pe baza ASC combinate ale PBA și PAA). De asemenea, la femelele de șobolan s-a înregistrat o incidență crescută a următoarelor neoplasme: adenom, carcinom sau adenom asociat cu carcinomul de celule foliculare tiroidiene, adenom asociat cu carcinomul suprarenal cortical, schwannom cervical, polip endometrial uterin stromal și polip combinat sau sarcom.

Fenilbutiratul de glicerină nu a determinat tumori la doze de până la 1000 mg/kg și zi într-un studiu de 26 de săptămâni efectuat la șoareci.

Fenilbutiratul de glicerină a fost testat într-o serie de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* și nu a prezentat activitate genotoxică.

Influența asupra fertilității

Fenilbutiratul de glicerină nu a avut niciun efect asupra fertilității sau a funcției de reproducere la masculii și femelele de șobolan la niveluri clinice de expunere; cu toate acestea, la doze administrate oral de circa 7 ori mai mari decât doza recomandată la pacienții adulți, a fost observată toxicitatea maternă și toxicitatea la masculi, iar numărul de embrioni neviabili a crescut.

Studiile asupra dezvoltării

Administrarea orală a fenilbutiratului de glicerină în perioada organogenezei la șobolani și iepuri nu a avut niciun efect asupra dezvoltării embriofetale la doze de 2,7 și respectiv 1,9 ori mai mari decât doza recomandată la pacienții adulți. Cu toate acestea, într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate toxicitatea maternă și efecte adverse asupra dezvoltării embriofetale, inclusiv greutate fetală redusă și coaste cervicale, la o doză de aproximativ 6 ori mai mare decât doza recomandată la pacienții adulți, pe baza ASC combinate ale PBA și PAA. Nu au fost observate anomalii de dezvoltare la șobolani până în ziua 92 postpartum în urma administrării orale la femelele gestante, în timpul organogenezei și al lactației.

Studiile la pui de animale

Într-un studiu efectuat la pui de șobolan, cu administrare orală a dozelor din ziua 2 postpartum până la împerechere și gestație după maturizare, greutatea corporală terminală s-a redus în funcție de doză la masculi și femele cu până la 16%, respectiv 12%. Fertilitatea (numărul de femele de șobolan gestante) a scăzut cu până la 25%, la o doză de 2,6 ori mai mare decât doza recomandată la pacienții adulți. De asemenea, a fost observată toxicitatea embrionară (număr crescut de resorbții) și nașterea unui număr mai mic de pui.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 14 zile, iar flaconul și conținutul acestuia trebuie aruncate, chiar dacă flaconul nu este gol.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip III, cu sistem de închidere din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) securizat pentru copii, cu insert pentru seringă integrat în flacon.

Fiecare flacon conține 25 ml de lichid.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pe baza volumului de doză prescris, pacienții trebuie informați să procure seringile pentru administrare orală cu marcajul CE de dimensiunea adecvată și compatibile cu insertul pentru seringă al flaconului de la farmacie.

Trebuie utilizată o singură seringă pentru administrare orală pe zi. Seringa pentru administrare orală nu trebuie clătită între utilizările dozelor zilnice, deoarece prezența apei provoacă degradarea fenilbutiratului de glicerină. Seringa pentru administrare orală trebuie aruncată după administrarea ultimei doze din fiecare zi.

Compatibilitatea chimică a fenilbutiratului de glicerină cu sondele nazogastrice, de gastrostomă și nazojejunale din silicon de uz medical a fost demonstrată. *Studiile in vitro* care au evaluat recuperarea dozei totale administrate prin sonde nazogastrice sau de gastrostomă au demonstrat că procentajul dozei recuperate a fost de >99% pentru dozele >1 ml și de 70% pentru doza de 0,5 ml. Prin urmare, se recomandă ca sondele nazogastrice, nazojejunale sau de gastrostomă să fie utilizate numai pentru administrarea dozelor ≥ 1 ml. Dacă este necesar ca o doză de 0,5 ml sau mai mică să fie administrată prin sonda nazogastrică, nazojejunală sau gastrostomă, trebuie să se țină cont în ajustarea dozelor de procentul scăzut de recuperare a medicamentului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1062/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25/08/2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Suedia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RAVICTI 1,1 g/ml lichid oral
fenilbutirat de glicerină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)

Fiecare ml conține fenilbutirat de glicerină 1,1 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Lichid oral
1 flacon de 25 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală sau gastrointestinală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în decurs de 14 zile de la deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ)

EU/1/15/1062/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

RAVICTI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RAVICTI 1,1 g/ml lichid oral
fenilbutirat de glicerină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)

Fiecare ml conține fenilbutirat de glicerină 1,1 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Lichid oral
25 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală sau gastrointestinală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în decurs de 14 zile de la deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1062/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

RAVICTI 1,1 g/ml lichid oral fenilbutirat de glicerină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este RAVICTI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați RAVICTI
3. Cum să luați RAVICTI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RAVICTI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RAVICTI și pentru ce se utilizează

RAVICTI conține substanța activă „fenilbutirat de glicerină”, care este utilizată pentru a trata șase „tulburări ale ciclului ureei” cunoscute, la adulți, adolescenți și copii. Tulburările ciclului ureei includ deficite ale anumitor enzime hepatice cum sunt carbamil-fosfat-sintetază-I (CPS), ornitin-carbamiltransferază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază I (ARG) și sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază.

RAVICTI trebuie asociat cu un regim alimentar cu conținut redus de proteine și, în unele cazuri, cu un regim alimentar cu suplimente cum sunt aminoacizii esențiali (agargină, citrulină, suplimente fără proteine).

Despre tulburările ciclului ureei

- Când apar tulburări ale ciclului ureei, organismul nu poate elimina azotul din proteinele pe care la consumăm.
- În mod normal, organismul transformă excesul de azot din proteine într-un compus rezidual numit „amoniac”. Apoi ficatul elimină amoniacul din organism printr-un proces numit „ciclul ureei”.
- Când apar tulburări ale ciclului ureei, organismul nu poate produce suficiente enzime hepatice pentru a elimina excesul de azot.
- Acest lucru înseamnă că amoniacul se acumulează în organism. Dacă amoniacul nu este eliminat din corp, poate afecta creierul și poate duce la niveluri scăzute ale conștienței sau la comă.
- Tulburările ciclului ureei sunt rare.

Cum acționează RAVICTI

RAVICTI ajută corpul să elimine azotul rezidual. Acest lucru scade cantitatea de amoniac din corp.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați RAVICTI

Nu luați RAVICTI

- dacă sunteți alergic la fenilbutirat de glicerină
- dacă aveți hiperamoniemie acută (concentrații crescute de aminoac în sânge), care necesită o intervenție mai rapidă (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Dacă nu știți sigur dacă situațiile de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua RAVICTI.

Atenționări și precauții

Înainte să luați RAVICTI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul; acest lucru este necesar deoarece RAVICTI este eliminat din corp prin rinichi și ficat
- dacă aveți probleme cu pancreasul, stomacul sau intestinale; aceste organe sunt responsabile cu absorbția RAVICTI în corp.

Dacă vreuna din situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu știți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua RAVICTI.

În unele cazuri, de exemplu infecții sau după intervenții chirurgicale, cantitatea de amoniac poate crește în pofida tratamentului cu acest medicament și poate leza creierul (encefalopatie hiperamoniemică).

În alte cazuri, cantitatea de amoniac din sânge poate crește rapid. În acest caz, RAVICTI nu va împiedica valorile amoniacului din sângele dumneavoastră să crească la un nivel grav. Valorile crescute ale amoniacului produc greață, vărsături sau confuzie.

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital dacă observați oricare dintre aceste semne.

Vor fi necesare analize de laborator pentru ca medicul dumneavoastră să poată stabili și menține doza corectă pentru dumneavoastră.

RAVICTI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, care pot fi mai puțin eficace atunci când sunt utilizate împreună cu RAVICTI. Dacă luați aceste medicamente, este posibil să aveți nevoie de analize regulate ale sângelui:

- midazolam și barbiturice - utilizate pentru sedare, dificultăți de somn sau epilepsie
- contraceptive

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente, deoarece pot crește cantitatea de amoniac din organism sau pot modifica modul în care acționează RAVICTI:

- corticosteroizi - utilizați pentru a trata zonele inflamate ale corpului
- valproat - un medicament pentru epilepsie
- haloperidol - utilizat pentru a trata unele probleme psihice
- probenecid - utilizat pentru a trata valorile crescute de acid uric din sânge, care pot provoca guta (hiperuricemie)
- inhibitori ai lipazei (cum este orlistat) – utilizați pentru a trata obezitatea
- lipază în terapiile de substituție pancreatică

Dacă vreuna din situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu știți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua RAVICTI.

Sarcina, contracepția și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, spuneți-i medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați RAVICTI. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați RAVICTI, adresați-vă medicului. RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, întrucât riscul pentru copilul nenăscut nu poate fi exclus.
- Dacă sunteți femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului cu RAVICTI. Discutați cu medicul despre cea mai bună metodă contraceptivă pentru dumneavoastră.
- Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a plănuți să alăptați cât timp luați RAVICTI. Trebuie să se decidă dacă să alăptați sau să opriți administrarea de RAVICTI, luând în considerare beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră și beneficiul alăptării pentru copil. Acest lucru este necesar din cauză că RAVICTI poate să treacă în laptele matern și riscul pentru nou-născut/sugar nu poate fi exclus.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

RAVICTI poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timp ce luați RAVICTI este posibil să aveți o senzație de amețală sau dureri de cap. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje în timp ce simțiți aceste reacții adverse.

3. Cum să luați RAVICTI

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să urmați un regim alimentar special, cu conținut redus de proteine, pe durata tratamentului cu RAVICTI.

- Acest regim va fi stabilit pentru dumneavoastră de medicul și nutriționistul dumneavoastră.
- Trebuie să respectați cu strictețe acest regim alimentar.
- Este posibil să fie necesar să luați suplimente de aminoacizi.
- Va trebui să urmați tratament și să respectați regimul alimentar pe parcursul întregii vieți, cu excepția cazului în care vi se efectuează cu succes un transplant de ficat.

Cât trebuie să luați

Medicul dumneavoastră vă va spune cât RAVICTI trebuie să luați în fiecare zi.

- Doza dumneavoastră zilnică va depinde de înălțimea și greutatea dumneavoastră, de cantitatea de proteine din alimentația dumneavoastră și de starea generală a tulburării de ciclu al ureei.
- Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai mică dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul.
- Va trebui să faceți cu regularitate analize de sânge, pentru ca medicul dumneavoastră să vă stabilească doza exactă.
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă spună să luați RAVICTI mai mult de 3 ori pe zi. La copiii mici, medicamentul poate fi administrat de 4-6 ori pe zi. Între administrările dozelor trebuie să treacă cel puțin 3 ore.

Cum să luați acest medicament

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să luați RAVICTI lichid oral. Poate fi luat în următoarele moduri:

- pe gură
- printr-un tub care intră prin burta (abdomenul) dumneavoastră până în stomac; acesta se numește sondă de gastrostomă
- printr-un tub care intră prin nasul dumneavoastră până în stomac; acesta se numește sondă nazogastrică

Luați RAVICTI pe gură, în afară de cazul în care medicul dumneavoastră vă spune altceva.

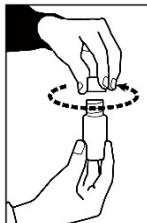
RAVICTI împreună cu alimente

Luați RAVICTI în timpul mesei sau imediat după ce ați mâncat. Copiilor trebuie să li se dea medicamentul în timp ce sunt hrăniți sau imediat după.

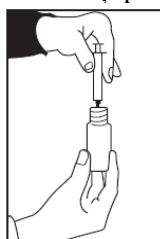
Măsurarea dozei

- Utilizați seringă pentru administrare orală pentru a vă măsura doza.
- Trebuie să aveți flaconul de RAVICTI împreună cu o seringă pentru administrare orală pentru administrarea cantității corecte de RAVICTI.

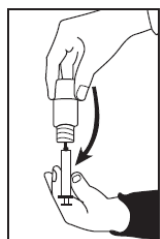
1. Deschideți flaconul de RAVICTI prin apăsare pe capacul fără filet urmată de răsucire la stânga.



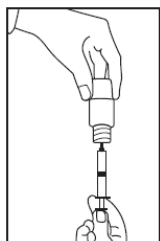
2. Montați pe flacon, prin răsucire, insertul pentru seringă integrat în flacon.



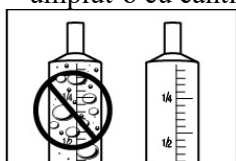
3. Întoarceți flaconul cu baza în sus, în timp ce seringă pentru administrare orală este în continuare introdusă.



4. Umpleți seringă pentru administrare orală trăgând de piston până când seringă conține cantitatea de RAVICTI pe care v-a spus medicul să o luați.
 - Notă: Dacă este posibil, utilizați seringă pentru administrare orală de dimensiunea în ml cea mai apropiată de doza recomandată (dar nu mai mică decât aceasta); de exemplu dacă doza este de 0,8 ml, utilizați seringă pentru administrare orală de 1 ml.



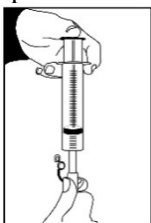
5. Loviți ușor seringă pentru administrare orală pentru a elimina bulele de aer; asigurați-vă că ați umplut-o cu cantitatea corectă de lichid.



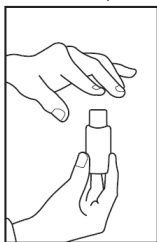
6. Înghițiți lichidul din seringă pentru administrare orală sau atașați seringă orală la sonda de gastrostomă sau la sonda nazogastrică.



7. **Notă importantă:** Nu adăugați și nu amestecați RAVICTI într-o cantitate mai mare de lichid, de exemplu în apă sau suc deoarece RAVICTI este mai greu decât majoritatea lichidelor. Dacă RAVICTI este amestecat într-un volum mare de lichid, este posibil să nu luați întreaga doză.
8. RAVICTI poate fi adăugat în cantități mici de alimente moi, de exemplu ketchup, preparate medicale, piure de mere sau de dovleac.
9. Dacă volumul seringii pentru administrare orală este mai mic decât doza prescrisă pentru dumneavoastră, va trebui să repetați acești pași pentru a vă lua întreaga doză. Utilizați o singură seringă pentru administrare orală pentru toate dozele dintr-o zi.
10. După ce luați toată doza, beți puțină apă pentru a vă asigura că nu v-a rămas medicament în gură sau clătiți sonda de gastrostomă sau sonda nazogastrică cu un jet de 10 ml de apă, utilizând o nouă seringă pentru administrare orală. Seringa utilizată pentru clătirea sondei de gastrostomă sau sondei nazogastrice nu va fi utilizată pentru măsurarea dozei de RAVICTI pentru a evita introducerea apei în medicament.



11. Închideți flaconul înșurubând capacul.



12. **Notă importantă:** Nu clătiți seringă pentru administrare orală între administrările dozelor zilnice, deoarece adăugarea apei determină degradarea RAVICTI. Dacă RAVICTI intră în contact cu apa, lichidul va căpăta un aspect tulbure. Între administrările dozelor, păstrați flaconul și seringă pentru administrare orală într-un loc curat și uscat.
13. Aruncați seringă pentru administrare orală după administrarea ultimei doze din acea zi. Nu reutilizați aceeași seringă pentru măsurarea dozei de RAVICTI într-o altă zi.
14. Seringile neutilizate rămase trebuie păstrate pentru a fi utilizate cu alt flacon. Fiecare flacon trebuie aruncat după 14 zile.

Dacă luați mai mult RAVICTI decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie din acest medicament, adresați-vă unui medic.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital, deoarece acestea pot fi semne ale supradozajului sau ale valorilor crescute ale amoniacului:

- somnolență, oboseală, vertij sau uneori confuzie
- dureri de cap
- modificări ale gustului
- probleme de auz
- dezorientare
- probleme de memorie
- înrăutățire a bolilor neurologice existente

Dacă uitați să luați RAVICTI

Dacă uitați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, pentru adulți, dacă trebuie să luați doza următoare peste mai puțin de 2 ore, săriți peste doza uitată și luați doza următoare ca de obicei.

Pentru copii: dacă trebuie să administrați doza următoare peste mai puțin de 30 de minute, săriți peste doza uitată și administrați doza următoare ca de obicei.

- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați RAVICTI

Va trebui să luați acest medicament și să respectați un regim alimentar special cu conținut redus de proteine pe întreaga durată a vieții. Nu încetați să luați RAVICTI fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați orice reacții adverse.

Următoarele reacții adverse pot apărea în asociere cu acest medicament:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- balonare sau durere abdominală, constipație, diaree, arsuri în capul pieptului, gaze, vărsături, greață, durere la nivelul gurii, spasme specifice vărsăturilor
- umflare a mâinilor sau picioarelor, senzație de oboseală
- senzație de amețeală, durere de cap sau tremurături
- creștere sau scădere a poftei de mâncare
- refuzul de a mânca anumite alimente
- sângerare între ciclurile menstruale
- acnee, miros anormal al pielii
- analize care arată valori crescute ale enzimelor ficatului, dezechilibru al sărurilor din sânge, număr scăzut al unui tip de globule albe din sânge (limfocite) sau valori scăzute ale vitaminei D

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- gură uscată
- răgâit, durere sau disconfort la nivelul stomacului, modificări ale scaunului, de exemplu scaun uleios, nevoia imperioasă de a defeca, durere la defecare, inflamația gurii și buzelor
- senzație de foame
- temperatură crescută
- bufeuri
- durere la nivelul vezicii biliare
- durere la nivelul vezicii urinare
- durere de spate, umflare a articulațiilor, spasme musculare, durere la nivelul mâinilor sau picioarelor, pinten în călcâi
- infecție virală a intestinelor
- senzație de furnicături, stare de neliniște intensă, moleșeală, senzație de somnolență, probleme de vorbire, stare de confuzie, depresie, modificare a gustului
- ciclu menstrual absent sau neregulat
- tulburări ale vocii, sângerare nazală, nas înfundat, durere de gât
- cădere a părului, transpirație excesivă, erupție pe piele și mâncărimi
- bătăi neregulate ale inimii
- funcție redusă a tiroidei

- creștere sau scădere în greutate
- analize care arată valori mai mari sau mai scăzute ale potasiului din sânge
- analize care arată valori mai mari ale trigliceridelor, ale lipoproteinelor de joasă densitate sau număr crescut al globulelor albe din sânge
- modificări pe ECG (electrocardiogramă)
- analize care arată prelungirea timpului de protrombină
- analize care arată valori scăzute ale albuminei din sânge

Reacții adverse la copii cu vârsta sub 2 luni

Următoarele reacții adverse au fost observate în cadrul unui studiu clinic care a inclus 16 pacienți cu vârsta sub 2 luni:

- diaree, constipație, gaze, refluxul conținutului stomacului, hrănire deficitară
- erupție trecătoare pe piele
- scăderea numărului de globule roșii din sânge
- creșterea numărului de trombocite (poate determina apariția unor cheaguri de sânge)
- creșterea valorilor enzimelor ficatului
- valori scăzute ale amonocizilor

Reacții adverse la copii cu vârsta de la 2 luni la mai puțin de 2 ani

- diaree, constipație
- eczemă, apariția striatiilor pe unghii, erupție recătoare pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RAVICTI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați RAVICTI după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după literele EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. După ce ați deschis flaconul, trebuie să utilizați medicamentul în decurs de 14 zile de la deschidere. Flaconul trebuie aruncat chiar dacă nu este gol.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RAVICTI

- Substanța activă este fenilbutiratul de glicerină.
- Fiecare ml de lichid conține fenilbutirat de glicerină 1,1 g. Aceasta corespunde unei densități de 1,1 g/ml.
- Nu conține alte componente.

Cum arată RAVICTI și conținutul ambalajului

Lichidul este furnizat într-un flacon cu capacitatea de 25 ml din sticlă transparentă, cu capac din plastic, fără filet, cu sistem de închidere securizat pentru copii. Flaconul este ambalat împreună cu un adaptor pentru capacul fără filet al flaconului care poate fi reînchis.

Pentru a asigura doza corectă de RAVICTI, pot fi procurate de la farmacie seringi suplimentare pentru administrare orală, cu marcajul CE, de mărime corespunzătoare pentru doză și compatibile cu insertul pentru seringă. Întrebați medicul sau farmacistul dumneavoastră ce tip de seringi aveți nevoie pe baza volumului de doză prescris.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

Fabricantul

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Suedia

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.