

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RAVICTI 1,1 g/ml perorální tekutina

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml tekutiny obsahuje glyceroli phenylbutyras 1,1 g. To odpovídá hustotě 1,1 g/ml.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální tekutina.

Čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RAVICTI je indikován k použití jako doplňující léčba při chronické léčbě pacientů s poruchami cyklu močoviny (urea cycle disorders, UCD), které zahrnují deficienci karbamoylfosfát syntetázy I (CPS), ornithin transkarbamoylázy (OTC), argininosukcinát syntetázy (ASS), argininosukcinát lyázy (ASL), arginázy I (ARG) a deficienci ornithin translokázy u syndromu hyperornithinémie-hyperamonémie-homocitrulinémie (HHH), kteří nemohou být léčeni samotným omezením příjmu proteinů a/nebo suplementací aminokyselin.

Přípravek RAVICTI se musí podávat spolu s omezením příjmu proteinů a v některých případech s doplňky stravy (např. esenciální aminokyseliny, arginin, citrulin, kalorické doplňky neobsahující proteiny).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek RAVICTI má předepisovat lékař, který má zkušenosti s léčbou UCD.

#### Dávkování

Přípravek RAVICTI se musí podávat spolu s omezením příjmu proteinů a v některých případech s doplňky stravy (např. esenciálními aminokyselinami, argininem, citrulinem, kalorickými doplňky neobsahujícími proteiny) v závislosti na denním příjmu proteinů potřebných k podpoře růstu a vývoje.

Denní dávku je třeba individuálně přizpůsobit dle pacientovy proteinové tolerance a dle potřebného denního příjmu proteinů.

V terapii přípravkem RAVICTI může být nutné pokračovat celý život, pokud nedojde k ortotopické transplantaci jater.

#### Dospělí a děti

Doporučená dávka pro pacienty, kteří dosud nebyli kyselinou fenylbutyrovou léčeni, a pro pacienty přecházející z injekcí natrium-fenylbutyrátu nebo natrium-fenylacetátu/natrium-benzoátu na přípravek RAVICTI, se liší.

Doporučená celková denní dávka přípravku RAVICTI vychází z velikosti plochy povrchu těla a pohybuje se od 4,5 ml/m<sup>2</sup>/den do 11,2 ml/m<sup>2</sup>/den (5,3 g/m<sup>2</sup>/den až 12,4 g/m<sup>2</sup>/den) a je zapotřebí vzít v potaz následující:

Celkovou denní dávku je nutné rozdělit do stejných množství a podávat s každým jídlem nebo krmením (např. třikrát až šestkrát denně). Každou dávku je třeba zaokrouhlit směrem nahoru na nejbližších 0,1 ml u pacientů ve věku do 2 let a na 0,5 ml u pacientů ve věku 2 roky a starších.

#### Doporučená výchozí dávka u pacientů dosud neléčených fenylbutyrátem

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/den (9,4 g/m<sup>2</sup>/den) u pacientů s tělesným povrchem (body surface area, BSA) < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/den (8 g/m<sup>2</sup>/den) u pacientů s BSA ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

#### Počáteční dávka u pacientů přecházejících z natrium-fenylbutyrátu na přípravek RAVICTI

Pacienti přecházející z natrium-fenylbutyrátu na přípravek RAVICTI mají dostávat dávku přípravku RAVICTI, která obsahuje stejné množství kyseliny fenylbutyrové. Konverze se stanoví následovně:

- Celková denní dávka přípravku RAVICTI (ml) = celková denní dávka tablet natrium-fenylbutyrátu (g) x 0,86
- Celková denní dávka přípravku RAVICTI (ml) = celková denní dávka prášku natrium-fenylbutyrátu (g) x 0,81

#### Počáteční dávka u pacientů přecházejících z injekcí natrium-fenylacetátu/natrium-benzoátu na přípravek RAVICTI

Po stabilizaci s kontrolovanou hladinou amoniaku mají pacienti, kteří přešli z natrium-fenylacetátu/natrium-benzoátu na přípravek RAVICTI, dostat dávku přípravku RAVICTI na horní hranici terapeutického rozmezí (11,2 ml/m<sup>2</sup>/den) s měřením hladiny amoniaku v plazmě, které slouží jako návod pro další dávkování.

Doporučený denní dávkovací režim 8,5 ml/m<sup>2</sup>/den – 11,2 ml/m<sup>2</sup>/den po dobu až 24 hodin u stabilizovaných pacientů bez další hyperamonemie je následující:

- Krok 1: 100% dávka natrium-fenylacetátu/natrium-benzoátu a 50% dávka přípravku RAVICTI po dobu 4–8 hodin;
- Krok 2: 50% dávka natrium-fenylacetátu/natrium-benzoátu a 100% dávka přípravku RAVICTI po dobu 4–8 hodin;
- Krok 3: vysazení natrium-fenylacetátu/natrium-benzoátu a plná dávka přípravku RAVICTI podávaná dále podle výživového plánu po dobu 4–8 hodin.

Pro údaje týkající se farmakodynamických a farmakokinetických vlastností u této věkové skupiny viz body 5.1 a 5.2.

#### Úprava dávky a sledování u dospělých a dětí:

Denní dávku je nutné individuálně upravit podle odhadované kapacity pacienta syntetizovat močovinu, pokud je nějaká, tolerance proteinů a denního příjmu proteinů ve stravě, který je potřebný na podporu růstu a vývoje. Proteiny ve stravě představují přibližně 16 % dusíku ve hmotnostním vyjádření. S ohledem na to, že přibližně 47 % dusíku ze stravy se vyloučí jako odpadní látka a přibližně 70 % dávky podané kyseliny 4-fenylbutyrové (PBA) bude přeměněno na fenylacetylglutamin, který se vyloučí močí (U-PAGN), je výchozí odhadovaná dávka glycerol-fenylbutyrátu na 24 hodin 0,6 ml glycerol-fenylbutyrátu na jeden gram proteinů ve stravě požitých během 24hodinového období za předpokladu, že veškerý odpadní dusík bude pokryt glycerol-fenylbutyrátem a vyloučen jako fenylacetylglutamin (PAGN).

#### Úprava na základě hladiny amoniaku v plazmě

Dávku glycerol-fenylbutyrátu je nutné upravit, aby vedla k hladině amoniaku v plazmě nalačno, která je nižší než polovina horní hranice normálu (ULN) u pacientů ve věku 6 let a starších. U kojenců a menších dětí (obvykle mladších 6 let), kde je zjištění obsahu amoniaku nalačno problematické kvůli častému krmení, se první amoniak ráno má udržovat pod ULN.

#### Úprava na základě fenylacetylglutaminu v moči

Měření U-PAGN lze použít jako pomůcku při určení úpravy dávky glycerol-fenylbutyrátu a k hodnocení compliance. Každý gram U-PAGN vyloučený během 24 hodin obsahuje odpadní dusík vyprodukovaný ze 1,4 gramů proteinů v jídle. Pokud bude vylučování U-PAGN nedostatečné na pokrytí denního příjmu proteinů a amoniak nalačno bude vyšší než polovina doporučené ULN, je nutné dávku glycerol-fenylbutyrátu upravit směrem nahoru. Velikost úpravy dávky má vzít v úvahu množství proteinů ve stravě, které nebylo pokryto, jak to naznačuje 24hodinová hladina U-PAGN a odhadovaná dávka glycerol-fenylbutyrátu potřebná na jeden gram proteinů přijímaných v jídle.

Koncentrace U-PAGN v jednotlivém vzorku pod následujícími hladinami mohou signalizovat nesprávné podávání léčivého přípravku a/nebo nedostatečnou compliance:

- 9 000 mikrogramů (μg)/ml u pacientů mladších 2 let
- 7 000 mikrogramů (μg)/ml pro pacienty  $\geq 2$  let s BSA  $\leq 1,3$
- 5 000 mikrogramů (μg)/ml pro pacienty  $\geq 2$  let s BSA  $> 1,3$

Pokud koncentrace U-PAGN v jednotlivém vzorku poklesnou pod tyto hladiny, je třeba zhodnotit compliance s léčivým přípravkem a/nebo účinnost podávání léčivého přípravku (např. sondou) a zvážit zvýšení dávky glycerol-fenylbutyrátu u pacientů, kteří dodržují pokyny, k dosažení optimální kontroly amoniaku (v normálním rozmezí pro pacienty do 2 let věku a méně než polovina ULN u starších pacientů nalačno).

#### *Úprava založená na fenylacetátu a fenylacetylglutaminu v plazmě*

Příznaky jako zvracení, nauzea, bolest hlavy, somnolence, zmatenost nebo ospalost za nepřítomnosti vysoké hladiny amoniaku nebo komplikující nemoci mohou být známkami toxicity kyseliny fenylactové (PAA) (viz bod 4.4, toxicita PAA). Proto může být měření plazmatických hladin PAA a PAGN užitečné jako vodítko pro dávkování. Ukázalo se, že poměr PAA vůči PAGN v plazmě (obě hodnoty měřené v μg/ml) je všeobecně nižší než 1 u pacientů bez akumulace PAA. U pacientů s poměrem PAA vůči PAGN nad 2,5 nemusí další zvýšení dávky glycerol-fenylbutyrátu zvýšit tvorbu PAGN, a to ani v případě, že jsou plazmatické koncentrace PAA zvýšené, kvůli saturaci konjugací reakce. V takových případech může zvýšená frekvence dávkování vést k nižší plazmatické koncentraci PAA a poměru PAA vůči PAGN. Při změně dávky glycerol-fenylbutyrátu se musí pečlivě sledovat hladiny amoniaku.

#### Deficit N-acetylglutamát syntázy (NAGS) a CITRINU (citrulinemie typu 2)

Bezpečnost a účinnost přípravku RAVICTI při léčbě pacientů s deficitem N-acetylglutamát syntázy (NAGS) a CITRINU (citrulinemie typu 2) nebyly stanoveny.

#### Pediatrická populace

Dávkování je stejné pro dospělé a pediatrické pacienty.

#### Vynechaná dávka

Případnou vynechanou dávku je nutné užít co nejdříve po zjištění, že byla vynechaná. Jestliže je dávka vynechaná do 2 hodin u dospělých a do 30 minut u dětí, vynechaná dávka má být vypuštěna a má se pokračovat v obvyklém časovém harmonogramu dávkování. Dávka nemá být zdvojnásobena, aby se nahradila vynechaná dávka.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti (65 let a starší)

Klinické studie s přípravkem RAVICTI nezahrnovaly dostatečný počet subjektů  $\geq 65$  let, aby bylo možné stanovit, zda reagují odlišně od mladších subjektů. Obecně má být výběr dávky pro staršího pacienta prováděn s opatrností, obvykle má začínat na dolní hranici dávkového rozsahu, odrážet větší frekvenci snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžné onemocnění či terapii jinými léčivými přípravky.

### Porucha funkce jater

Protože k přeměně PAA na PAGN dochází v játrech, pacienti s těžkou poruchou funkce jater mohou mít zhoršenou konverzní schopnost a vyšší hladinu plazmatické PAA a poměr PAA vůči PAGN v plazmě.

Proto má dávka pro dospělé a pediatrické pacienty s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater začínat na dolní hranici doporučeného dávkového rozpětí (4,5 ml/m<sup>2</sup>/den) a je nutné ji udržovat na nejnižší dávce nezbytné ke kontrole hladin amoniaku u pacienta. Poměr PAA k PAGN v plazmě nad 2,5 může signalizovat saturaci konverzní kapacity z PAA na PAGN a potřebu snížit dávku a/nebo zvýšit frekvenci dávkování. Poměr PAA k PAGN v plazmě může být užitečný pro sledování dávky. (viz bod 5.2).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s UCD s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny žádné studie; bezpečnost glycerol-fenylbutyrátu u pacientů s poruchou funkce ledvin není známa. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné používat přípravek RAVICTI s opatrností. Takoví pacienti mají nejlépe začít na nejnižší dávce nezbytné ke kontrole hladin amoniaku v krvi a mají se na ní i udržovat.

### Způsob podání

Perorální nebo gastroenterální podání.

Přípravek RAVICTI se užívá s jídlem a podává se přímo do úst perorální stříkačkou. Léčivý přípravek se nemá přidávat ani vmíchat do většího objemu jiné tekutiny, protože glycerol-fenylbutyrát je těžší než voda a může tak dojít k neúplnému podání. Byly provedeny studie kompatibility (viz bod 4.5). Přípravek RAVICTI lze přidávat do malého množství jablečného pyré, kečupu nebo dýňového pyré a musí se podat do 2 hodin, pokud se uchovává při pokojové teplotě (25 °C). Tento léčivý přípravek lze smíchat s léčivými přípravky (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree a Citrulline) a použít do 2 hodin, pokud se uchovává při teplotě do 25 °C, nebo až do 24 hodin, pokud je v chladničce.

Pacienti mají být informováni, že v lékárně je možné si opatřit perorální stříkačky označené značkou CE, které jsou kompatibilní s integrovaným nástavcem na stříkačku v lahvi a které mají vhodnou velikost pro předepsaný objem dávky (viz bod 6.6).

Lahev přípravku RAVICTI se otevře stlačením víčka směrem dolů a jeho otočením doleva. Špička perorální stříkačky se zasune do nástavce na stříkačku v lahvi. Lahev se otočí dnem vzhůru i se vsunutou perorální stříkačkou. Píst perorální stříkačky se postupně vytahuje směrem dolů, dokud se stříkačka nenaplní předepsaným množstvím léčivého přípravku. Na perorální stříkačku se poklepe, aby se z ní odstranily všechny vzduchové bubliny a ověřilo se, že je naplněna správným množstvím tekutiny. Tekutina se polyká z perorální stříkačky nebo se perorální stříkačka připojí ke gastrostomické nebo nasogastrické sondě. Stejná perorální stříkačka se má používat pro všechny dávky užívané stejný den. Je důležité dbát na to, aby byla perorální stříkačka v intervalech mezi dávkami udržována čistá a suchá. Perorální stříkačka se mezi denními dávkami neproplachuje, protože přítomnost vody způsobuje degradaci glycerol-fenylbutyrátu. Po použití pevně nasadíte kryt na lahev. Po poslední denní dávce se perorální stříkačku zlikviduje.

Přípravek RAVICTI lze také podávat pomocí lékařské silikonové nasogastrické nebo gastrostomické sondy s označením CE u těch pacientů, kteří nemohou užívat léčivý přípravek perorálně.

Další informace ohledně způsobu podání a studiích kompatibility/stability po otevření před použitím naleznete v bodě 6.6.

### Příprava pro podání nasogastrickou sondou nebo gastrostomickou sondou:

Studie *in vitro* hodnotící procentuální množství zjištěné látky (recovery) z celkové dávky podané nasogastrickou, nasojejunální nebo gastrostomickou sondou prokázaly, že procentuální podíl zjištěné dávky byl > 99 % pro dávky  $\geq 1$  ml a 70 % pro 0,5ml dávku. U pacientů, kteří mohou polykat tekutiny, se má přípravek RAVICTI podávat perorálně, a to i u pacientů s nasogastrickou a/nebo

gastrostomickou sondou. U pacientů, kteří tekutiny polykat nemohou, se může k podání přípravku RAVICTI použít nasogastrická nebo gastrostomická sonda následujícím způsobem:

- K odběru předepsané dávky přípravku RAVICTI z lahve se použije perorální stříkačka.
- Špička perorální stříkačky se nasune na konec gastrostomické/nasogastrické sondy.
- Stlačením pístu perorální stříkačky se přípravek RAVICTI podá do sondy.
- Sonda se jednou propláchne 10 ml vody nebo jiného léčivého přípravku a proplachovací roztok se nechá po podání vytéct.

S ohledem na nízké množství zjištěného léku (recovery) se dávku 0,5 ml nebo menší nedoporučuje podávat nasogastrickými, gastrostomickými nebo nasajejunálními sondami.

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku.
- Léčba akutní hyperamonemie.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

I během léčby glycerol-fenylbutyrátem může u určitého procenta pacientů dojít k akutní hyperamonemii včetně hyperamonemické encefalopatie.

##### Snížená absorpce fenylbutyrátu při pankreatické insuficienci nebo intestinální malabsorpci

Exokrinní pankreatické enzymy hydrolyzují glycerol-fenylbutyrát v tenkém střevě, kdy oddělují aktivní složku, fenylbutyrát, od glycerolu. Tento proces umožňuje absorpci fenylbutyrátu do oběhu. Nízká nebo nulová koncentrace pankreatických enzymů nebo střevní onemocnění s následnou malabsorpcí tuku mohou vést ke sníženému nebo nulovému trávení glycerol-fenylbutyrátu a/nebo absorpci fenylbutyrátu a snížené kontrole amoniaku v plazmě. Hladiny amoniaku je nutné pečlivě monitorovat u pacientů s pankreatickou insuficiencí nebo střevní malabsorpcí.

##### Neurotoxicita

Reverzibilní klinické projevy naznačující přítomnost neurotoxicity (např. nauzea, zvracení, somnolence) byly údajně spojeny s koncentracemi fenylacetátu v rozsahu 499-1285 µg/ml u pacientů s nádorovým onemocněním, kteří dostávali PAA intravenózně. Přestože toto nebylo pozorováno v klinických hodnoceních týkajících se pacientů s UCD, na vysoké hladiny PAA je nutné mít podezření u pacientů (zvláště u dětí ve věku <2 měsíců) s nevysvětlenou somnolencí, zmateností, nauzeou a letargií, kteří mají normální nebo nízkou hladinu amoniaku.

Pokud příznaky jako zvracení, nauzea, bolest hlavy, somnolence, zmatenost nebo ospalost budou přítomny za absence vysoké koncentrace amoniaku nebo jiných komplikujících onemocnění, je třeba změřit plazmatickou PAA a poměr PAA vůči PAGN v plazmě a zvážit snížení dávky glycerol-fenylbutyrátu nebo zvýšení frekvence dávkování v případě, že koncentrace PAA překračuje 500 µg/ml a poměr PAA k PAGN v plazmě překračuje 2,5.

##### Monitorování a laboratorní testy

Denní dávku je nutné individuálně upravit podle odhadované kapacity pacienta syntetizovat močovinu, pokud je nějaká, profilu aminokyselin, tolerance proteinů a denního příjmu proteinů ve stravě, který je potřebný na podporu růstu a vývoje. Doplnkové aminokyselinové přípravky budou možná nezbytné k zachování esenciálních aminokyselin a aminokyselin s rozvětveným řetězcem v normálním rozsahu. Další úpravy mohou být založeny na sledování amoniaku, glutaminu, U-PAGN a/nebo plazmatických PAA a PAGN a dále na poměru plazmatické PAA k PAGN (viz bod 4.2).

##### Potenciál ostatních léčivých přípravků k ovlivnění amoniaku

##### Kortikosteroidy

Použití kortikosteroidů může způsobit rozklad proteinů v těle a zvýšit hladiny amoniaku v plazmě. Hladiny amoniaku je třeba pečlivě monitorovat v případě, že se současně používají kortikosteroidy a glycerol-fenylbutyrát.

#### Kyselina valproová a haloperidol

Haloperidol a kyselina valproová mohou vyvolat hyperamonemii. Je třeba pečlivě sledovat koncentrace amoniaku v případě, že je nezbytné použít kyselinu valproovou nebo haloperidol u pacientů s UCD.

#### Probenecid

Probenecid může inhibovat vylučování metabolitů glycerol-fenylbutyrátu včetně PAGN ledvinami.

#### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a u žen

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

#### Těhotenství

Přípravek RAVICTI lze použít v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu glycerol-fenylbutyrátem, viz bod 4.6.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při současném používání léčivých přípravků, o nichž je známo, že inhibují lipázu, je třeba postupovat opatrně s ohledem na to, že glycerol-fenylbutyrát je hydrolyzován trávicí lipázou na kyselinu fenylbutyrovou a glycerol. To může být spojeno se zvýšeným rizikem interakcí léčivého přípravku s inhibitory lipázy a s lipázou obsaženou v substitučních terapiích pankreatickými enzymy.

Nelze vyloučit potenciální vliv na izoenzym CYP2D6 a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, jež jsou substráty CYP2D6, je zapotřebí opatrnosti.

Prokázalo se, že glycerol-fenylbutyrát a/nebo jeho metabolity, PAA a PBA, jsou slabými induktory enzymu CYP3A4 *in vivo*. *In vivo* expozice glycerol-fenylbutyrátu vedla ke snížené systémové expozici midazolamu o přibližně 32 % a zvýšené expozici 1-hydroxy metabolitu midazolamu, což naznačuje, že dávkování glycerol-fenylbutyrátu v ustáleném stavu způsobuje indukci CYP3A4. Může existovat potenciál pro interakce glycerol-fenylbutyrátu jakožto induktoru CYP3A4 a těch přípravků, které jsou převážně metabolizovány pomocí dráhy CYP3A4. Proto mohou být sníženy terapeutické účinky a/nebo hladiny metabolitu léčivých přípravků, včetně některých perorálních kontraceptiv, které jsou substráty tohoto enzymu, a jejich plné účinky nelze po společném podání s glycerol-fenylbutyrátem zaručit.

Další léčivé přípravky jako kortikosteroidy, kyselina valproová, haloperidol a probenecid mohou mít potenciál ovlivnit hladiny amoniaku, viz bod 4.4.

Účinky glycerol-fenylbutyrátu na izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 2C9 a jeho možné reakce s celekoxibem byly ověřovány u lidí; žádné známky interakce nebyly zjištěny.

Účinky glycerol-fenylbutyrátu na ostatní izoenzymy CYP nebyly u člověka studovány a nelze je vyloučit.

Studie kompatibility prokázaly chemickou a fyzikální stabilitu glycerol-fenylbutyrátu po otevření před použitím při podání s následujícími potravinami a potravinovými doplňky: jablečné pyré, kečup, dýňové pyré a pět léčivých přípravků (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree a Citrulline), které obvykle dostávají pacienti s UCD (viz bod 4.2).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

## Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Použití přípravku RAVICTI u žen ve fertilním věku musí být doprovázeno použitím účinné antikoncepce (viz bod 4.4).

## Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Údaje o podávání glycerol-fenylbutyrátu těhotným ženám jsou omezené.

Glycerol-fenylbutyrát se nemá podávat v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu glycerol-fenylbutyrátem (viz bod 4.4).

## Kojení

Není známo, zda se glycerol-fenylbutyrát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání glycerol-fenylbutyrátu.

## Fertilita

Glycerol-fenylbutyrát neměl žádný účinek na fertilitu nebo reprodukční funkci u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Pro fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek RAVICTI může mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, neboť léčba pomocí glycerol-fenylbutyrátu může způsobovat závratě nebo bolest hlavy (viz bod 4.8). Pacienti nemají řídit ani obsluhovat stroje, když pociťují tyto nežádoucí účinky.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení nežádoucích účinků bylo založeno na expozici u 114 pacientů s UCD (65 dospělých a 49 dětí v rozmezí věku od 2 měsíců do 17 let) s deficitem CPS, OTC, ASS, ASL, ARG nebo HHH napříč 4 krátkodobými a 3 dlouhodobými klinickými studiemi, v nichž 90 pacientů dokončilo dobu trvání 12 měsíců (medián expozice = 51 týdnů).

Na počátku léčby se může vyskytnout bolest břicha, nauzea, průjem a/nebo bolest hlavy; tyto účinky obvykle vymizí během několika dnů, i když se v léčbě pokračuje. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (>5 %) během léčby glycerol-fenylbutyrátem byly průjem, flatulence a bolest hlavy (8,8 % každý), snížená chuť k jídlu (7,0 %), zvracení (6,1 %) a únava, nauzea a abnormální zápach kůže (5,3 % každý).

Další nežádoucí účinky byly hodnoceny v klinické studii zahrnující 16 pacientů s UCD ve věku do 2 měsíců. Medián expozice byl 10 měsíců (rozmezí 2 až 20 měsíců).

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou vyjádřeny jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Každý nežádoucí účinek hlášený u jednoho pacienta splňoval kritéria jako méně častý. Díky vzácnosti populace s UCD a malé velikosti databáze bezpečnostní populace léčivého přípravku (N=114) není známa frekvence nežádoucích účinků pro vzácné a velmi vzácné účinky.

**Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků**

| <b>Třída orgánových systémů</b>                     | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                 | Méně časté       | Gastrointestinální virová infekce                                                                                                                                                                                                                             |
| Endokrinní poruchy                                  | Méně časté       | Hypothyroidismus                                                                                                                                                                                                                                              |
| Poruchy metabolismu a výživy                        | Časté            | Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                     | Méně časté       | Hypoalbuminemie, hypokalemie                                                                                                                                                                                                                                  |
| Psychiatrické poruchy                               | Časté            | Odpor k jídlu                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Poruchy nervového systému                           | Časté            | Závrať, bolest hlavy, třes                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                     | Méně časté       | Dysgeuzie, letargie, parestezie, psychomotorická hyperaktivita, somnolence, porucha řeči                                                                                                                                                                      |
|                                                     | Méně časté       | Stav zmatenosti, depresivní nálada                                                                                                                                                                                                                            |
| Srdeční poruchy                                     | Méně časté       | Ventrikulární arytmie                                                                                                                                                                                                                                         |
| Cévní poruchy                                       | Méně časté       | Návaly horka                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | Méně časté       | Dysfonie, epistaxe, nazální kongesce, orofaryngeální bolest, podráždění hrdla                                                                                                                                                                                 |
| Gastrointestinální poruchy                          | Časté            | Flatulence, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, dyspepsie, abdominální distenze, zácpa, orální diskomfort, dávení                                                                                                                                        |
|                                                     | Méně časté       | Abdominální diskomfort, abnormální stolice, sucho v ústech, eruktace, nutkání k defekaci, bolest v horní a/nebo dolní části břicha, bolestivá defekace, steatorhoea, stomatitida                                                                              |
| Poruchy jater a žlučových cest                      | Méně časté       | Bolest žlučníku                                                                                                                                                                                                                                               |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Časté            | Abnormální zápach kůže, akné                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                     | Méně časté       | Alopecie, hyperhidróza, svědivá vyrážka                                                                                                                                                                                                                       |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Méně časté       | Bolest zad, otoky kloubů, svalové křeče, bolest končetin, plantární fasciitida                                                                                                                                                                                |
| Poruchy ledvin a močových cest                      | Méně časté       | Bolest močového měchýře                                                                                                                                                                                                                                       |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                | Časté            | Metroragie                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                     | Méně časté       | Amenorea, nepravidelná menstruace                                                                                                                                                                                                                             |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Časté            | Únava, periferní edém                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                     | Méně časté       | Hlad, pyrexie                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Vyšetření                                           | Časté            | Zvýšený obsah aspartátaminotransferázy, zvýšený obsah alaninaminotransferázy, zvýšená aniontová mezera, snížený počet lymfocytů, snížený obsah vitamínu D                                                                                                     |
|                                                     | Méně časté       | Zvýšený obsah draslíku v krvi, zvýšený obsah triacylglycerolův krvi, abnormální elektrokardiogram, zvýšený obsah lipoproteinu s nízkou hustotou, prodloužený protrombinový čas, zvýšený počet leukocytů, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti |

## Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené více u pediatrických než dospělých pacientů během dlouhodobé léčby glycerol-fenybutyrátem zahrnovaly bolest v horní části břicha (3 ze 49 pediatrických (6,1 %) v porovnání s 1 z 51 (2,0 %) dospělých) a zvýšenou aniontovou mezeru (2 ze 49 pediatrických (4,1 %) v porovnání s 0 z 51 (0,0 %) dospělých).

V další dlouhodobé (24měsíční) nekontrolované otevřené klinické studii byla bezpečnost přípravku RAVICTI hodnocena u 16 pacientů s UCD ve věku do 2 měsíců a u 10 pediatrických pacientů s UCD ve věku od 2 měsíců do 2 let. Medián expozice byl 10 měsíců (rozmezí 2 až 20 měsíců) a medián expozice u dětí ve věku od 2 měsíců do 2 let byl 9 měsíců (rozmezí 0,2 až 20,3 měsíce). Níže jsou shrnuty nežádoucí účinky.

**Tabulka 2.** Seznam nežádoucích účinků u pacientů ve věku do 2 měsíců

| <b>Třída orgánového systému<br/>Preferovaný termín</b> | <b>Celkem<br/>(n=16)</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>             | <b>2 (12,5 %)</b>        |
| Anemie                                                 | 1 (6,3 %)                |
| Trombocytóza                                           | 1 (6,3 %)                |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                    | <b>1 (6,3 %)</b>         |
| Hypofagie                                              | 1 (6,3 %)                |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                      | <b>3 (18,8 %)</b>        |
| Průjem                                                 | 2 (12,5 %)               |
| Zácpa                                                  | 1 (6,3 %)                |
| Nadýmání                                               | 1 (6,3 %)                |
| Gastroezofageální refluxní choroba                     | 1 (6,3 %)                |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                   | <b>3 (18,8%)</b>         |
| Vyrážka                                                | 3 (18,8%)                |
| <b>Vyšetření</b>                                       | <b>4 (25 %)</b>          |
| Snížení hladiny aminokyselin                           | 1 (6,3 %)                |
| Zvýšení gamaglutamyltransferázy                        | 1 (6,3 %)                |
| Zvýšení jaterních enzymů                               | 1 (6,3 %)                |
| Zvýšení aminotransferáz                                | 1 (6,3 %)                |

**Tabulka 3.** Seznam nežádoucích účinků u pacientů ve věku od 2 měsíců do 2 let

| <b>Třída orgánového systému<br/>Preferovaný termín</b> | <b>Celkem<br/>(n=10)</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                      | <b>2 (20 %)</b>          |
| Zácpa                                                  | 1 (10 %)                 |
| Průjem                                                 | 1 (10 %)                 |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                   | <b>2 (20 %)</b>          |
| Ekzém                                                  | 1 (10 %)                 |
| Rýhování nehtu                                         | 1 (10 %)                 |
| Vyrážka                                                | 1 (10 %)                 |

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

## **4.9 Předávkování**

PAA, aktivní metabolit glycerol-fenylbutyrátu, je spojována se známkami a příznaky neurotoxicity (viz bod 4.4) a mohla by se hromadit v těle pacientů, u nichž dojde k předávkování. V případě

předávkování je třeba léčivý přípravek vysadit a pacienta sledovat, zda se u něj neprojeví jakékoliv známky či příznaky nežádoucích účinků.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX09

#### Mechanismus účinku

Glycerol-fenylbutyrát je léčivý přípravek vážící dusík. Je to triacylglycerol obsahující 3 molekuly PBA navázané na glycerolovou kostru.

UCD jsou vrozené deficity enzymů nebo transportérů nezbytných pro syntézu močoviny z amoniaku ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). Nepřítomnost těchto enzymů nebo transportérů vede k akumulaci toxických hladin amoniaku v krvi a mozku dotčených pacientů. Glycerol-fenylbutyrát je hydrolyzován pankreatickými lipázami za vzniku PBA, která je přeměněna beta-oxidací na PAA, což je aktivní složka glycerol-fenylbutyrátu. PAA se konjuguje s glutaminem (který obsahuje 2 molekuly dusíku) acetylací v játrech a ledvinách za vzniku PAGN, který je vylučován ledvinami. V molárními vyjádření PAGN podobně jako močovina obsahuje 2 moly dusíku a slouží jako alternativní prostředek pro vylučování odpadního dusíku.

#### Farmakodynamické účinky

##### Farmakologické účinky

Ve sdružené analýze studií, v nichž pacienti přešli z natrium-fenylbutyrátu na glycerol-fenylbutyrát, byla  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  amoniaku 774,11 a 991,19 [ $(\mu\text{mol/l}) \cdot \text{hod.}$ ] během léčby glycerol-fenylbutyrátem a natrium-fenylbutyrátem v uvedeném pořadí ( $n = 80$ , poměr geometrických průměrů 0,84, 95% intervaly spolehlivosti 0,740 a 0,949)

##### Srdeční elektrofyzilogie

V randomizované, placebem a aktivní léčbou (moxifloxacin 400 mg) kontrolované studii se čtyřmi rameny a překřížením byl u 57 zdravých subjektů hodnocen účinek opakovaných dávek glycerol-fenylbutyrátu 13,2 g/den a 19,8 g/den (přibližně 69 % a 104 % maximální doporučení denní dávky) na interval QTc. Horní rozsah jednostranného 95% IS pro největší QTc upravený podle placebo a korigovaný dle výchozí hodnoty, na základě individuální korekční metody (QTcI) pro glycerol-fenylbutyrát, byl nižší než 10 ms, což prokazuje, že glycerol-fenylbutyrát neměl žádný prolongační účinek na QT/QTc. Citlivost metody byla potvrzena významnou prolongací QTc u pozitivní kontroly, moxifloxacinu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Klinické studie u dospělých pacientů s UCD

###### *Aktivní léčbou kontrolovaná, 4týdenní, zaslepená zkřížená studie noninferiority (studie 1)*

Randomizovaná, dvojité zaslepená, aktivní léčbou kontrolovaná zkřížená studie noninferiority (studie 1) porovnávala ekvivalentní dávky glycerol-fenylbutyrátu a natrium-fenylbutyrátu pomocí vyhodnocení 24hodinových koncentrací amoniaku v žilní krvi u pacientů s UCD, kteří užívali natrium-fenylbutyrát ke kontrole UCD před zařazením do studie. Bylo nutné, aby pacienti měli diagnostikovanou UCD zahrnující deficity CPS, OTC nebo ASS potvrzenou enzymatickými, biochemickými nebo genetickými testy. U pacientů při zařazení nesměla být klinicky prokázána hyperamonemie a nesměli dostávat léčivé přípravky, o nichž je známo, že zvyšují koncentrace amoniaku (např. valproát), zvyšují katabolismu proteinů (např. kortikosteroidy) nebo významně ovlivňují renální clearance (např. probenecid).

Glycerol-fenylbutyrát byl noninferiorní vůči natrium-fenylbutyrátu, pokud jde o 24hodinovou AUC pro amoniak. V této analýze bylo hodnoceno čtyřicet čtyři pacientů. Průměrné 24hodinové AUC pro amoniak v žilní krvi během dávkování v ustáleném stavu byly 866  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{hod.}$  u glycerol-fenylbutyrátu a 977  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{hod.}$  u natrium-fenylbutyrátu ( $n = 44$ , poměr geometrických průměrů 0,91; 95% intervaly spolehlivosti 0,799, 1,034).

V souladu s plazmatickým amoniakem byly koncentrace glutaminu v krvi nižší během léčby glycerol-fenylbutyrátem v porovnání s natrium-fenylbutyrátem v každém rameni zkřížené studie (pokles o  $44,3 \pm 154,43 \mu\text{mol/l}$  po glycerol-fenylbutyrátu v porovnání s NaPBA,  $p = 0,064$ ; párový  $t$ -test;  $p = 0,048$ , Wilcoxonův znaménkový test).

#### *Otevřená nekontrolovaná rozšířená studie u dospělých*

K vyhodnocení měsíční kontroly amoniaku a hyperamonemické krize za období 12 měsíců byla provedena dlouhodobá (12měsíční), nekontrolovaná, otevřená studie (studie 2). Do studie bylo zařazeno celkem 51 dospělých pacientů s deficitem CPS, OTC, ASS, ASL, ARG a HHH a všichni až na 6 byli převedeni z natrium-fenylbutyrátu na ekvivalentní dávky glycerol-fenylbutyrátu. Koncentrace amoniaku v žilní krvi byly sledovány měsíčně. Průměrné hodnoty amoniaku v žilní krvi nalačno u dospělých ve studii 2 byly v normálních mezích během dlouhodobé léčby glycerol-fenylbutyrátem (rozsah: 6-30  $\mu\text{mol/l}$ ). Z 51 dospělých pacientů účastnících se studie 2 udávalo 7 pacientů (14 %) celkem 10 hyperamonemických krizí během léčby glycerol-fenylbutyrátem v porovnání s 9 pacienty (18 %), kteří udávali celkem 15 krizí během 12 měsíců před vstupem do studie, zatímco byli léčeni natrium-fenylbutyrátem.

#### Pediatrická populace

##### Klinické studie u pediatrických pacientů s UCD

Účinnost glycerol-fenylbutyrátu u pediatrických pacientů ve věku od 2 měsíců do 17 let s deficitem OTC, ASS, ASL a ARG byla hodnocena ve 2 otevřených studiích s fixní sekvencí s převedením z natrium-fenylbutyrátu na ekvivalentní dávkování glycerol-fenylbutyrátu (studie 3 a 4). Studie 3 trvala 14 dnů a studie 4 trvala 10 dnů.

Zjistilo se, že glycerol-fenylbutyrát je noninferiorní vůči natrium-fenylbutyrátu, pokud jde o kontrolu amoniaku v obou těchto pediatrických studiích. Ve sdružené analýze krátkodobých studií u dětí (studie 3 a studie 4) byla koncentrace amoniaku v plazmě významně nižší po přechodu na glycerol-fenylbutyrát,  $\text{AUC}_{0-24\text{hod.}}$  amoniaku byla 626,79 a 871,72 ( $\mu\text{mol/l}\cdot\text{hod.}$  během léčby glycerol-fenylbutyrátem a natrium-fenylbutyrátem v uvedeném pořadí ( $n = 26$ , poměr geometrických průměrů 0,79, 95% intervaly spolehlivosti 0,647 a 0,955).

Průměrné hladiny glutaminu v krvi byly rovněž nevýznamně nižší po léčbě glycerol-fenylbutyrátem v porovnání s léčbou natrium-fenylbutyrátem o  $-45,2 \pm 142,94 \mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,135$ , párový  $t$  test;  $p = 0,114$ , Wilcoxonův znaménkový test).

##### Otevřené, nekontrolované, rozšířené studie u pediatrických pacientů

Dlouhodobé (12měsíční), nekontrolované, otevřené studie byly prováděny s cílem vyhodnotit měsíční kontroly amoniaku a hyperamonemické krize za období 12 měsíců ve třech studiích (studie 2, která rovněž zařazovala dospělé, a rozšíření studií 3 a 4). Bylo zařazeno celkem 49 dětí ve věku od 2 měsíců do 17 let s deficitem OTC, ASS, ASL a ARG a všechny až na 1 byly převedeny z natrium-fenylbutyrátu na glycerol-fenylbutyrát. Průměrné hodnoty amoniaku v žilní krvi nalačno byly v normálních mezích během dlouhodobé léčby glycerol-fenylbutyrátem (rozsah: 17–25  $\mu\text{mol/l}$ ). Ze 49 pediatrických pacientů účastnících se těchto rozšířených studií udávalo 12 pacientů (25 %) celkem 17 hyperamonemických krizí během léčby glycerol-fenylbutyrátem v porovnání s 21 pacienty (43 %), kteří udávali 38 krizí během předchozích 12 měsíců před vstupem do studie, zatímco byli léčeni natrium-fenylbutyrátem.

K vyhodnocení kontroly hladiny amoniaku u pediatrických pacientů s UCD byla provedena otevřená dlouhodobá studie (studie 5). Do této studie bylo zařazeno celkem 45 pediatrických pacientů s UCD ve věku mezi 1 a 17 lety, kteří dokončili studii 2 a bezpečnostní prodloužené fáze studií 3 a 4. Délka

účasti ve studii se pohybovala od 0,2 do 5,9 roku. Hladina amoniaku v žilní krvi byla sledována minimálně každých 6 měsíců. V průběhu dlouhodobé léčby (24 měsíců) glycerol-fenylbutyrátem byly průměrné hodnoty amoniaku v žilní krvi u pediatrických pacientů ve studii 5 v mezích normálních limitů (rozmezí: 15–25 mikromolů/l). Ze 45 pediatrických pacientů podstupujících nezaslepenou léčbu glycerol-fenylbutyrátem nahlásilo 11 (24 %) pacientů celkem 22 hyperamonémických krizí.

V další dlouhodobé (24měsíční) nekontrolované otevřené klinické studii byla bezpečnost přípravku RAVICTI hodnocena u 16 pacientů s UCD ve věku do 2 měsíců a u 10 pediatrických pacientů s UCD ve věku od 2 měsíců do 2 let.

#### Studie u dětí ve věku do 2 měsíců

Celkem 16 pediatrických pacientů s UCD ve věku do 2 měsíců se zúčastnilo dlouhodobé (24 měsíců) nekontrolované otevřené studie, z nichž 10 bylo převedeno z natrium-fenylbutyrátu na přípravek RAVICTI. Tři pacienti nebyli dosud léčeni a u tří dalších pacientů byla léčba pomocí intravenózního natrium-benzoátu a natrium-fenylacetátu postupně ukončena, zatímco byla zahájena léčba přípravkem RAVICTI. Všichni pacienti byli úspěšně převedeni na přípravek RAVICTI během 3 dnů, přičemž úspěšné převedení bylo definováno jako žádné známky a příznaky hyperamonemie a hodnoty amoniaku v žilní krvi nižší než 100 mikromolů/l. Průměrné normalizované hodnoty amoniaku v žilní krvi u pediatrických pacientů ve věku do 2 měsíců byly během dlouhodobé léčby glycerol-fenylbutyrátem (rozmezí: 35 až 94 mikromolů/l) v normálních mezích.

Hyperamonemie byla hlášena u 5 (50 %) jedinců ve věku <1 měsíce (všechny závažné, ale nikoliv fatální) a u 1 jedince (16,7 %) ve věku 1–2 měsíce (nezávažná), což odpovídá závažnějším typům onemocnění diagnostikovaným v neonatálním období. U 4 z 5 jedinců ve věku <1 měsíc zahrnovaly možné rizikové faktory infekční příčiny, hyperamonemickou krizi při výchozím stavu a vynechání dávky. U ostatních dvou jedinců nebyla hlášena žádná spouštěcí příčina nebo chybějící dávka (1 ve věku <1 měsíc, 1 ve věku 1–2 měsíce). Úprava dávky byla provedena u 3 jedinců ve věku <1 měsíc.

#### Studie u dětí ve věku od 2 měsíců do 2 let

Celkem 10 pediatrických pacientů s UCD ve věku od 2 měsíců do 2 let se zúčastnilo dlouhodobé (24 měsíců) nekontrolované otevřené studie, z nichž 6 bylo převedeno z natrium-fenylbutyrátu na přípravek RAVICTI a 1 pacient byl převeden z natrium-fenylbutyrátu a natrium-benzoátu. Dva pacienti nebyli dosud léčeni a léčba jednoho dalšího pacienta pomocí intravenózní podávaného natrium-benzoátu a natrium-fenylacetátu byla postupně ukončena, zatímco byla zahájena léčba přípravkem RAVICTI.

Devět pacientů bylo úspěšně převedeno na přípravek RAVICTI během 4 dnů s následujícím obdobím sledování 3 dny po dobu celkem 7 dnů, přičemž úspěšné převedení bylo definováno jako žádné známky a příznaky hyperamonemie a hodnoty amoniaku v žilní krvi nižší než 100 mikromolů/l. U jednoho dalšího pacienta se vyvinula hyperamonemie během dávkování v den 3 a tento pacient měl chirurgické komplikace (perforace střev a peritonitida) po zavedení jícnové sondy v den 4. Tento pacient měl hyperamonemickou krizi v den 6 a následně zemřel na sepsi z důvodu peritonitidy nesouvisějící s léčivým přípravkem. Přestože dva pacienti měli hodnoty amoniaku 150 mikromolů/l a 111 mikromolů/l v den 7 v uvedeném pořadí, žádná z hodnot nesouvisela se známkami a příznaky hyperamonemie.

Tři pacienti udávali celkem 7 hyperamonemických krizí, které byly definovány jako známky a příznaky odpovídající hyperamonemii (jako je časté zvracení, nauzea, bolest hlavy, letargie, podrážděnost, agitovanost a/nebo ospalost) související s vysokými hladinami amoniaku a vyžadující lékařskou intervenci. Hyperamonemické krize byly urychleny zvracením, infekcí horních cest dýchacích, gastroenteritidou, sníženým příjmem kalorií nebo neměly žádnou aktivující příhodu (3 příhody). Jeden další pacient měl jednu hladinu amoniaku v žilní krvi, která překročila 100 mikromolů/l, což nesouviselo s hyperamonemickou krizí.

Nežádoucí účinky jsou shrnuty v bodě 4.8.

Po léčbě je nepravděpodobný zvrát již dříve existující poruchy funkce nervového systému a neurologické zhoršování může u některých pacientů pokračovat.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Přípravek RAVICTI je prolečivo PBA. Po perorálním podání se PBA uvolňuje z glycerolové kostry v gastrointestinálním traktu pomocí pankreatické lipázy. PBA odvozená z glycerol-fenylbutyrátu je dále přeměňována  $\beta$ -oxidací na PAA.

U zdravých dospělých subjektů, které nalačno dostaly jednorázovou perorální dávku 2,9 ml/m<sup>2</sup> glycerol-fenylbutyrátu, nastaly vrcholové hladiny PBA, PAA a PAGN v plazmě po 2, 4 a 4 hod. v uvedeném pořadí. Po jednorázovém podání glycerol-fenylbutyrátu byly plazmatické koncentrace PBA kvantifikovatelné u 15 z 22 účastníků při první době odběru vzorku po dávce (0,25 hod.). Průměrná maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) pro PBA byla 37,0  $\mu$ g/ml, pro PAA byla 14,9  $\mu$ g/ml a pro PAGN byla 30,2  $\mu$ g/ml. U zdravých subjektů nebyl v plazmě detekován intaktní glycerol-fenylbutyrát.

U zdravých subjektů se zvyšovala systémová expozice PAA, PBA a PAGN v závislosti na dávce. Po podávání 4 ml glycerol-fenylbutyrátu po dobu 3 dnů (3krát denně) byla průměrná  $C_{max}$  66  $\mu$ g/ml a AUC byla 930  $\mu$ g•hod./ml v případě PBA, zatímco pro PAA to bylo 28  $\mu$ g/ml a 942  $\mu$ g•hod./ml v uvedeném pořadí. V téže studii po podávání 6 ml glycerol-fenylbutyrátu po dobu 3 dnů (3x denně) byla průměrná  $C_{max}$  100  $\mu$ g/ml a AUC byla 1 400  $\mu$ g•hod./ml v případě PBA, zatímco pro PAA to bylo 65  $\mu$ g/ml a 2 064  $\mu$ g•hod./ml v uvedeném pořadí.

U dospělých pacientů s UCD, kteří dostávali opakované dávky glycerol-fenylbutyrátu, se maximální plazmatické koncentrace v ustáleném stavu ( $C_{max, ss}$ ) PBA, PAA a PAGN objevovaly za 8, 12 a 10 hod. po první dávce v daný den, v uvedeném pořadí. Intaktní glycerol-fenylbutyrát nebyl detekovatelný v plazmě u pacientů s UCD.

Farmakokinetické modelování populace a simulace dávkování naznačují, že PBA vstupuje do oběhu přibližně o 70–75 % pomaleji, když je podávána perorálně jako glycerol-fenylbutyrát, v porovnání s natrium-fenylbutyrátem a dále ukazují, že plocha povrchu těla je nejvýznamnější kovariátou vysvětlující variabilitu clearance PAA.

### Distribuce

*In vitro* byl rozsah vazby na lidské plazmatické proteiny u <sup>14</sup>C-značených metabolitů 80,6 % až 98,0 % pro PBA (rozsah 1–250  $\mu$ g/ml), a 37,1 % až 65,6 % pro PAA (rozsah 5–500  $\mu$ g/ml). Vazba PAGN na proteiny byla 7 % až 12 % a nebyly zaznamenány žádné účinky koncentrace.

### Biotransformace

Po perorální podání pankreatické lipázy hydrolyzují glycerol-fenylbutyrát a uvolňují PBA. PBA prochází  $\beta$ -oxidací na PAA, která se konjuguje s glutaminem v jádrech a v ledvinách prostřednictvím enzymu fenylacetyl-CoA: L-glutamin-N-acetyltransferázy za vzniku PAGN. PAGN se následně eliminuje močí.

Saturace konjugace PAA a glutaminu za vzniku PAGN byla naznačena zvýšením poměru plazmatické PAA vůči PAGN s rostoucí dávkou a s rostoucí závažností poruchy funkce jater.

U zdravých subjektů po podávání 4 ml, 6 ml a 9 ml 3krát denně po dobu 3 dnů byl poměr průměrné AUC<sub>0-23 hod.</sub> PAA vůči PAGN 1, 1,25 a 1,6 v uvedeném pořadí. V samostatné studii u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pugh B a C) se poměry průměrných hodnot pro PAA vůči PAGN mezi všemi pacienty, kteří dostávali dávku 6 ml a 9 ml dvakrát denně, pohybovaly od 0,96 do 1,28 a u pacientů s dávkou 9 ml dvakrát denně bylo toto rozpětí 1,18 až 3,19.

Ve studiích *in vitro* byla zaznamenána specifická aktivita lipáz pro glycerol-fenylbutyrát v následujícím sestupném pořadí: pankreatická triglyceridová lipáza, karbonyl-ester lipáza a pankreatický s lipázou související protein 2. Navíc byl pomocí esteráz v lidské plazmě hydrolyzován glycerol-fenylbutyrát *in vitro*. V těchto studiích *in vitro* úplné vymizení glycerol-fenylbutyrátu nevyprodukovalo molárně ekvivalentní PBA, což naznačuje tvorbu mono- nebo bis-esterových metabolitů. Ovšem tvorba mono- nebo bis-esterů nebyla u člověka studována.

### Eliminace

Průměrný (SD) procentuální podíl podané PBA eliminované jako PAGN byl přibližně 68,9 % (17,2) u dospělých a 66,4 % (23,9) u dětských pacientů s UCD v ustáleném stavu. PAA a PBA zastupovaly minoritní močové metabolity, každý představující <1 % podané dávky PBA.

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce jater

Ve studii s pacienty s klinicky dekompenzovanou cirhózou a hepatickou encefalopatií (Child-Pugh B a C) byla průměrná  $C_{\max}$  PAA 144  $\mu\text{g/ml}$  (rozsah: 14-358  $\mu\text{g/ml}$ ) po denní dávce 6 ml glycerol-fenylbutyrátu dvakrát denně, zatímco průměrná  $C_{\max}$  PAA byla 292  $\mu\text{g/ml}$  (rozsah: 57-655  $\mu\text{g/ml}$ ) po denní dávce 9 ml glycerol-fenylbutyrátu dvakrát denně. Poměr průměrných hodnot pro PAA vůči PAGN mezi všemi pacienty, kteří dostali dávku 6 ml dvakrát denně, se pohyboval od 0,96 do 1,28 a u pacientů, kteří dostali dávku 9 ml dvakrát denně, se pohyboval v rozsahu 1,18 až 3,19. Po opakovaných dávkách byla koncentrace PAA >200  $\mu\text{g/l}$  spojena s vyšším poměrem plazmatických koncentrací PAA vůči PAGN než 2,5.

Tyto nálezy společně signalizují, že konverze PAA na PAGN může být zhoršená u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a že poměr PAA vůči PAGN >2,5 v plazmě odhaluje pacienty s rizikem zvýšených hladin PAA.

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika glycerol-fenylbutyrátu u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním stádiem renálního onemocnění (ESRD) nebo pacientů na hemodialýze, nebyla hodnocena.

#### Pohlaví

U zdravých dospělých dobrovolníků byl zjištěn vliv pohlaví u všech metabolitů, kdy u žen byly obecně vyšší plazmatické koncentrace všech metabolitů než u mužů při dané hladině dávky. U zdravých dobrovolnic-žen byla průměrná  $C_{\max}$  pro PAA o 51 % a 120 % vyšší než u dobrovolníků-mužů po podávání 4 ml a 6 ml 3krát denně po dobu 3 dnů v uvedeném pořadí. Dávkově normalizovaná průměrná  $\text{AUC}_{0-23 \text{ hod.}}$  pro PAA byla o 108 % vyšší u žen než u mužů. Dávkování u pacientů s UCD však musí být individuální na základě specifických metabolických potřeb a zbytkové enzymové kapacity pacienta bez ohledu na pohlaví.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetické modelování a simulace dávkování u jednotlivých populací naznačují, že nejvýznamnější kovariátou vysvětlující variabilitu clearance PAA je plocha tělesného povrchu. Clearance PAA byla 7,1 l/hod., 10,9 l/hod., 16,4 l/hod. a 24,4 l/hod. u pacientů s UCD ve věku  $\leq 2$ , 3 až 5, 6 až 11 a 12 až 17 v jednotlivých případech. U 16 pediatrických pacientů s UCD ve věku do 2 měsíců byla clearance PAA 3,8 l/h. U 7 pediatrických pacientů ve věku od 2 měsíců do 2 let, kteří dostávali přípravek RAVICTI až po dobu 12 měsíců, nevzrostly koncentrace PAA, PBA a PAGN během doby léčby a celkové střední koncentrace PAA, PBA a PAGN u těchto pacientů byly podobné koncentracím podobným u starších věkových pediatrických skupin.

Průměrný maximální poměr PAA k PAGN u pacientů s UCD ve věku do 2 měsíců byl vyšší (průměr: 1,65, rozmezí 0,14 až 7,07) než u pacientů s UCD ve věku od 2 měsíců do 2 let (průměr 0,59, rozmezí 0,17 až 1,21). U pacientů ve věku <2 měsíců nebyla pozorována žádná PAA toxicita.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

#### Karcinogenita

Ve studii na potkanech glycerol-fenylbutyrát způsobil statisticky významné zvýšení incidence pankreatického adenomu z acinárních buněk, karcinomu a kombinovaného adenomu nebo karcinomu u samců a samic v dávce 4,7- a 8,4krát vyšší, než jsou dávky u dospělých pacientů (6,87 ml/m<sup>2</sup>/den na základě kombinované AUC pro PBA a PAA). U samic potkanů rovněž vzrostla incidence následujících tumorů: thyroideální adenom z folikulárních buněk, karcinom a kombinovaný adenom nebo karcinom, adrenální kortikální kombinovaný adenom nebo karcinom, cervikální schwannom, uterinní endometriální stromální polyp a kombinovaný polyp nebo sarkom.

V 26týdenní studii na myších nebyl glycerol-fenylbutyrát tumorogenní v dávkách až do 1 000 mg/kg/den.

Glycerol-fenylbutyrát byl hodnocen v řadě studií genotoxicity *in vitro* a *in vivo* a neprokázal žádnou genotoxickou aktivitu.

#### Porucha fertility

Glycerol-fenylbutyrát neměl žádný účinek na fertilitu nebo reprodukční funkci u samců a samic potkanů při hladinách klinické expozice, ovšem v perorálních dávkách až do přibližně 7násobku dávky u dospělých pacientů byla pozorována maternální toxicita společně s toxicitou u samců a zvýšil se počet neživotoschopných embryí.

#### Vývojové studie

Perorální podávání glycerol-fenylbutyrátu v průběhu organogeneze u potkanů a králíků nemělo žádné účinky na embryofetální vývoj při dávkách 2,7- a 1,9násobku dávky pro dospělé pacienty v uvedeném pořadí. Ve studii na potkanech však byla pozorována maternální toxicita a nežádoucí účinky na embryofetální vývoj včetně snížených hmotností plodu a cervikálních žeber při dávkách odpovídajících přibližně 6násobku dávky u dospělých pacientů na základě kombinované AUC pro PBA a PAA. Během organogeneze a laktace u potkanů nebyly pozorovány žádné vývojové abnormality do 92. dne po vrhu při perorálním podání u březích samic potkana.

#### Studie na juvenilních zvířatech

Ve studii na juvenilních potkanech s denní perorální dávkou podanou 2. den postpartum po dobu páření a březosti po dosažení dospělosti se terminální tělesná hmotnost snížila v závislosti na dávce u samců a samic až o 16 % a 12 % v uvedeném pořadí. Fertilita (počet březích potkaních samic) poklesla až o 25 % při dávce představující 2,6násobek dávky u dospělých pacientů. Rovněž byla zaznamenána toxicita pro embryo (zvýšené resorpce) a snížená velikost při vrhu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po první otevření lahve musí být léčivý přípravek spotřebován do 14 dnů a lahev a její obsah je třeba zlikvidovat, i pokud není prázdná.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahev ze skla třídy III s dětským bezpečnostním uzávěrem z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s integrovaným nástavcem na stříkačku.

Jedna lahev obsahuje 25 ml tekutiny.

Velikost balení: 1 lahev.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Na základě předepsaného objemu dávky je třeba dát pacientům pokyn, aby si v lékárně pořídili perorální stříkačky s označením CE, s přiměřenou velikostí odpovídající dávce a kompatibilní s nástavcem na stříkačku v lahvi.

Jedna perorální stříkačka se používá jeden den. Perorální stříkačka se nemá mezi denními dávkami oplachovat, protože voda způsobuje degradaci glycerol-fenylbutyrátu. Perorální stříkačka má být každý den po poslední dávce zlikvidována.

Byla prokázána chemická kompatibilita glycerol-fenylbutyrátu s lékařskými silikonovými nasogastrickými, gastrostomickými a nasojejunálními sondami. Studie *in vitro* vyhodnocující procentuální znovuzískání z celkové dávky dodané nasogastrickou nebo gastrostomickou sondou prokázaly, že procentuální podíl znovuzískané dávky byl > 99 % pro dávky > 1 ml a přibližně 70 % pro dávku 0,5 ml. Proto se doporučuje, aby se k podávání dávek  $\geq 1$  ml používaly pouze nasogastrické, nasojejunální nebo gastrostomické sondy. Pokud bude zapotřebí podat takovými nasogastrickými, gastrostomickými nebo nasojejunálními sondami dávku 0,5 ml nebo menší, je třeba vzít v úvahu nízké znovuzískání léčivého přípravku.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1062/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. listopadu 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 25/08/2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Švédsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán na řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit.

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RAVICTI 1,1 g/ml perorální tekutina  
glyceroli phenylbutyras

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje glyceroli phenylbutyras 1,1 g.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Perorální tekutina  
1 25ml lahev

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální nebo gastroenterální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Použijte do 14 dnů od otevření.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1062/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

RAVICTI

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK LAHVE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RAVICTI 1,1 g/ml perorální tekutina  
glyceroli phenylbutyras

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje glyceroli phenylbutyras 1,1 g.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Perorální tekutina  
25 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální nebo gastroenterální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Použijte do 14 dnů od otevření.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Švédsko

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/15/1062/001

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **RAVICTI 1,1 g/ml perorální tekutina** glyceroli phenylbutyras

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek RAVICTI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RAVICTI užívat
3. Jak se přípravek RAVICTI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek RAVICTI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek RAVICTI a k čemu se používá**

Přípravek RAVICTI obsahuje léčivou látku „glycerol-fenylbutyrát“, která se používá k léčbě šesti známých „poruch cyklu močoviny“ (UCD) u dospělých a dětí. UCD zahrnuje deficity (nedostatečnosti) určitých jaterních enzymů jako například karbamoylfosfát syntetázy I (CPS), ornithin transkarbamoylázy (OTC), argininosukcinát syntetázy (ASS), argininosukcinát lyázy (ASL), arginázy I (ARG) a deficit ornithin translokázy u syndromu hyperornithinémie-hyperamonémie-homocitrulinémie (HHH).

Přípravek RAVICTI se musí kombinovat se stravou se sníženým příjmem bílkovin a v některých případech s doplňky stravy, jako jsou esenciální aminokyseliny (arginin, citrulin, kalorické doplňky bez bílkovin).

#### **O poruchách cyklu močoviny**

- Při poruchách cyklu močoviny tělo nemůže odstranit dusík z bílkovin, které jíme.
- Normálně tělo mění nadbytečný dusík v bílkovině do odpadní sloučeniny nazývané „amoniak“. Játra pak odstraňují amoniak z těla cyklem, který se nazývá „cyklus močoviny“.
- Při poruchách cyklu močoviny tělo není schopno vytvořit dostatek jaterních enzymů k odstranění nadbytečného dusíku.
- To znamená, že se v organismu hromadí amoniak. Pokud není amoniak z těla odstraňován, může poškodit mozek a vést k poruchám vědomí nebo kómatu.
- Poruchy cyklu močoviny jsou vzácné.

#### **Jak přípravek RAVICTI působí**

Přípravek RAVICTI pomáhá tělu odstraňovat odpadní dusík. Tím se snižuje množství amoniaku v těle.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RAVICTI užívat**

**Neužívejte přípravek RAVICTI:**

- jestliže jste alergický(á) na glycerol-fenylbutyrát
- jestliže máte akutní hyperamonemii (vysoké hladiny amoniaku v krvi), která vyžaduje rychlejší zásah (viz bod Upozornění a opatření).

Pokud si nejste jist(á), zda se kterákoliv ze shora uvedených podmínek vztahuje i na Vás, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než budete přípravek RAVICTI užívat.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku RAVICTI se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte obtíže s ledvinami nebo játry – je to proto, že se RAVICTI odstraňuje z těla ledvinami a játry
- jestliže máte obtíže se slinivkou břišní, žaludkem nebo střevy – tyto orgány odpovídají za vstřebávání RAVICTI do těla.

Pokud se kterákoliv ze shora uvedených podmínek na Vás nevztahuje (nebo si nejste jist(á)), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než budete přípravek RAVICTI užívat.

V některých případech, jako je infekce nebo stav po chirurgickém výkonu, se může množství amoniaku zvýšit navzdory léčbě tímto lékem a může poškodit mozek (hyperamonemická encefalopatie).

V jiných případech množství amoniaku v krvi rychle vzrůstá. V tomto případě RAVICTI nezastaví závažné zvyšování koncentrace amoniaku v krvi.

Vysoké koncentrace amoniaku vedou k pocitu na zvracení (nauze), zvracení nebo pocitu zmatenosti.

**Jakmile si všimnete kterékoliv z těchto známek, řekněte to svému lékaři nebo jděte přímo do nemocnice.**

Budou potřebné laboratorní testy, aby lékař mohl stanovit a udržovat Vaši správnou dávku.

**Další léčivé přípravky a přípravek RAVICTI**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakýkoliv z následujících léků, které mohou být méně účinné, když se používají s RAVICTI. Pokud budete tyto léky užívat, možná budete potřebovat pravidelné krevní testy:

- midazolam a barbituráty – používané ke zklidnění, při obtížích se spánkem nebo k léčbě epilepsie
- antikoncepce

Rovněž informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakýkoliv z následujících léků, protože mohou zvyšovat množství amoniaku v těle nebo měnit způsob, jak RAVICTI působí:

- kortikosteroidy – používané k léčbě zánětů
- valproát – lék k léčbě epilepsie
- haloperidol – používá se k léčbě některých duševních obtíží
- probenecid – k léčbě vysokých hladin kyseliny močové v krvi, které by mohly způsobit dnu („hyperurikemie“)
- inhibitory lipázy (jako například orlistat) – používané k léčbě obezity
- lipáza v substitučních léčbách slinivky břišní

Pokud se kterákoliv ze shora uvedených podmínek na Vás vztahuje (nebo si nejste jist(á)), poraďte se svým lékařem dříve, než budete přípravek RAVICTI užívat.

### **Těhotenství, antikoncepce a kojení**

- Pokud jste těhotná, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete přípravek RAVICTI užívat. Pokud otěhotníte během užívání přípravku RAVICTI, poraďte se svým lékařem. Přípravek RAVICTI nemá být užíván během těhotenství, protože není možné vyloučit riziko pro Vaše nenarozené dítě.
- Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce během léčby přípravkem RAVICTI. Poraďte se svým lékařem o nejlepší metodě antikoncepce.
- Před plánovaným kojením během užívání přípravku RAVICTI si promluvte se svým lékařem. Bude potřebné přijmout rozhodnutí, zda kojít, nebo přestat užívat přípravek RAVICTI, s ohledem na přínos léčby pro Vás a přínos kojení pro Vaše dítě. Je to proto, že přípravek RAVICTI může přecházet do mateřského mléka a není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

RAVICTI může mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při užívání RAVICTI můžete pociťovat závratě nebo mít bolesti hlavy. Pokud se objeví tyto nežádoucí účinky, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

## **3. Jak se přípravek RAVICTI užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během léčby přípravkem RAVICTI musíte dodržovat speciální dietu s nízkým obsahem bílkovin.

- Tuto dietu pro Vás navrhne lékař nebo dietolog.
- Tuto dietu musíte důsledně dodržovat.
- Možná bude potřebné, abyste užívali doplňky stravy s aminokyselinami.
- Pokud nepodstoupíte úspěšnou transplantaci jater, budete se muset léčit a dodržovat tuto dietu po celý Váš život.

### **Jaké množství mám užívat**

Lékař Vám řekne, kolik přípravku RAVICTI máte každý den užívat.

- Vaše denní dávka bude záviset na Vaší velikosti a tělesné hmotnosti, množství bílkovin ve stravě a celkovém stavu poruchy cyklu močoviny.
- Pokud máte obtíže s ledvinami nebo játry, lékař Vám může stanovit nižší dávku.
- Budete muset podstupovat pravidelné krevní testy, aby lékař mohl stanovit správnou dávku.
- Lékař Vám může doporučit, abyste přípravek RAVICTI užíval(a) více než 3krát denně. U malých dětí to může být 4krát až 6krát denně. Mezi každou dávkou musí uplynout nejméně 3 hodiny.

### **Jak se tento přípravek užívá**

Lékař vám oznámí, jak budete užívat přípravek RAVICTI. Lze jej užívat následujícími způsoby:

- ústy
- hadičkou, která prochází břichem do žaludku – nazývá se „gastrostomická sonda“
- hadičkou, která prochází nosem do žaludku – nazývá se „nasogastrická sonda“

Užívejte přípravek RAVICTI ústy, pokud lékař neurčil jinak.

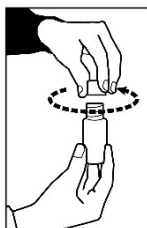
### **Přípravek RAVICTI s jídlem**

Užívejte přípravek RAVICTI s jídlem nebo bezprostředně po něm. Malým dětem se lék podává během krmení nebo bezprostředně po něm.

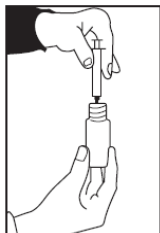
### **Odměření dávky**

- K odměření dávky používejte perorální stříkačku.
- Máte mít lahev s lékem RAVICTI společně s perorální stříkačkou pro podání správné dávky RAVICTI.

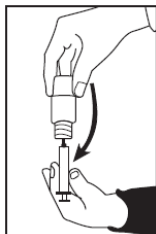
1. Stlačením víčka směrem dolů a jeho otočením doleva otevřete lahev přípravku RAVICTI.



2. Špičku perorální stříkačky vsuňte do integrovaného nástavce na stříkačku v lahvi.

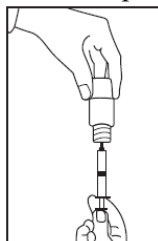


3. Lahev otočte dnem vzhůru i se vsunutou perorální stříkačkou.



4. Naplňte do perorální stříkačky takové množství tekutiny glycerol-fenylbutyrátu, jaké Vám lékař řekl, že máte užívat, a to tak, že budete vytahovat píst, dokud se stříkačka tímto množstvím nenaplní.

- Poznámka: Pokud to bude možné, použijte velikost perorální stříkačky v ml, která je co nejbližší (ale ne menší než) doporučená dávka (například když bude dávka 0,8 ml, použijte 1 ml perorální stříkačku).



5. Poklepáním na perorální stříkačku odstraňte vzduchové bubliny, čímž zajistíte, že bude naplněna správným množstvím tekutiny.



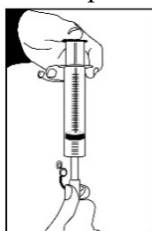
6. Spolkněte tekutinu z perorální stříkačky nebo připevněte perorální stříkačku ke gastrostomické nebo nasogastrické sondě.



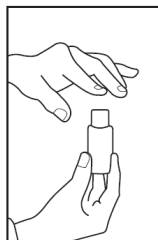
7. **Důležitá poznámka:** Nepřidávejte ani nemíchejte přípravek RAVICTI do větších objemů tekutiny, jako je voda nebo šťáva, přípravek RAVICTI je těžší než většina tekutin. Smíchání

přípravku RAVICTI s velkým objemem tekutiny může způsobit, že nedostanete celou Vaši dávku.

8. Přípravek RAVICTI lze přidat do malého množství měkkých potravin, jako jsou kečup, jiné léčivé přípravky, jablečné nebo dýňové pyré.
9. Pokud bude objem perorální stříkačky menší než předepsaná dávka, musíte tyto kroky opakovat, abyste dostal(a) celou dávku. Použijte jednu perorální stříkačku pro všechny dávky užívané jeden den.
10. Po užití plné dávky se napijte vody, aby bylo jisté, že Vám v ústech nezůstane žádný lék, nebo propláchněte gastrostomickou nebo nasogastrickou sondu 10 ml vody pomocí nové perorální stříkačky. Stříkačka používaná k propláchnutí gastrostomické nebo nasogastrické sondy se nesmí používat k odměření dávky přípravku RAVICTI, aby se zabránilo vniknutí vody do léku.



11. Zavřete lahev zašroubováním víčka.



12. **Důležitá poznámka:** Neoplachujte perorální stříkačku mezi jednotlivými použitími během dne, protože voda způsobí rozklad RAVICTI. Jestliže se přípravek RAVICTI dostane do kontaktu s vodou, tekutina bude zakalená. Lahev a perorální stříkačku mezi dávkami uchovávejte na čistém, suchém místě.
13. Po poslední denní dávce perorální stříkačku zlikvidujte. Nepoužívejte opakovaně perorální stříkačku k odměření dávky přípravku RAVICTI další den.
14. Zbývající nepoužité stříkačky je třeba uchovat pro použití s další lahví. Každou lahev je třeba zlikvidovat po 14 dnech.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku RAVICTI, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tohoto léku, než jste měl(a), informujte svého lékaře.

Jestliže si povšimnete kterékoli z následujících známek, oznamte to svému lékaři nebo odejděte ihned do nemocnice, protože se může jednat o známky předávkování nebo vysoké hladiny amoniaku:

- pocit ospalosti, únava, točení hlavy nebo někdy zmatenost
- bolest hlavy
- změny chuti
- obtíže se slyšením
- pocit ztráty orientace
- menší schopnost si zapamatovat věci
- stávající neurologická onemocnění se mohou zhoršit

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek RAVICTI**

Jestliže jste zapomněl užít dávku, vezměte si vynechanou dávku, co nejdříve si na to vzpomenete. Když však další dávka u dospělých bude za méně než 2 hodiny, pak ji přeskočte a vezměte si svoji další dávku jako obvykle.

Pro děti: pokud další dávka bude za méně než 30 minut, pak ji přeskočte a podejte další dávku jako obvykle.

- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek RAVICTI**

Budete muset užívat tento lék a dodržovat speciální dietu s nízkým obsahem bílkovin po celý svůj život. Nepřestávejte užívat RAVICTI, aniž byste si o tom promluvit(a) se svým lékařem.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře či lékárníka, pokud si povšimnete jakéhokoliv nežádoucího účinku.

Při užívání tohoto léku se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

**Časté:** mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- nadmuté nebo bolestivé břicho, zácpa, průjem, pálení žáhy, plynatost, zvracení, pocit na zvracení (nauzea), bolest v ústech, říhání
- otok rukou nebo nohou, pocit únavy
- pocit závratí, bolest hlavy nebo třes
- snížená nebo zvýšená chuť k jídlu
- nechut' jíst určité potraviny
- krvácení v období mezi menstruacemi,
- akné, abnormální zápach kůže
- testy vykazují zvýšené hladiny jaterních enzymů, nerovnováha solí v krvi, nízké hladiny typu bílých krvinek („lymfocyty“) nebo nízké hladiny vitamínu D

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- sucho v ústech, říhání, bolest břicha nebo trávicí obtíže, změny stolice, například je olejovitá, naléhavá potřeba vyprázdnění střev, bolestivé střevní pohyby, zánět v ústech a na rtech
- pocit hladu, zvýšená teplota
- návaly horka
- bolest žlučníku
- bolest močového měchýře
- bolest zad, otok kloubů, svalové spasmy, bolest horních a dolních končetin, ostruha na patě
- virová infekce ve střevech
- pocit mravenčení, pocit velkého neklidu, ospalost, pocit ospalosti, problémy s řečí, pocit zmatenosti, depresivní pocity, změna chuti
- zastavení menstruace nebo nepravidelné menstruace
- poruchy hlasu, krvácení z nosu, ucpaný nos, zanícené nebo bolavé hrdlo
- ztráta vlasů, větší pocení než obvykle, svědivá vyrážka
- nepravidelný srdeční tep
- snížená funkce štítné žlázy
- ztráta tělesné hmotnosti nebo nárůst tělesné hmotnosti
- testy ukazující vyšší nebo nižší hladinu draslíku v krvi
- testy ukazující vyšší hladinu triacylglycerolů, lipoproteinů s nízkou hustotou nebo bílých krvinek v krvi
- testy ukazující abnormální EKG (elektrokardiogram)
- testy ukazující delší protrombinový čas
- testy ukazující nižší hodnotu albuminu v krvi

#### **Nežádoucí účinky u dětí ve věku do 2 měsíců**

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinické studii u 16 pacientů ve věku do 2 měsíců:

- průjem, zácpa, plynatost, reflux (návrat) obsahu žaludku, nedostatečná výživa
- vyrážka

- snížení počtu červených krvinek
- zvýšení počtu krevních destiček (může vést k tvorbě krevních sraženin)
- zvýšení jaterních enzymů
- snížení hladin aminokyselin

#### **Nežádoucí účinky u dětí ve věku od 2 měsíců do 2 let**

- průjem, zácpa
- ekzém, rýhování nehtu, vyrážka

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek RAVICTI uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek RAVICTI po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku na lahvi za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Jakmile bude lahev otevřena, musíte svůj lék použít do 14 dnů od otevření. Lahev je třeba zlikvidovat, i pokud není prázdná.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek RAVICTI obsahuje**

- Léčivou látkou je glyceroli phenylbutyras.
- Jeden ml tekutiny obsahuje glyceroli phenylbutyras 1,1 g. To odpovídá hustotě 1,1 g/ml.
- Neobsahuje žádné další složky.

#### **Jak přípravek RAVICTI vypadá a co obsahuje toto balení**

Tekutina se plní do 25ml čiré skleněné lahve a je uzavřena plastovým dětským bezpečnostním víčkem. K zajištění správného dávkování přípravku RAVICTI lze v lékárně získat perorální stříkačky s označením CE kompatibilní s nástavcem na stříkačku. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, který typ stříkaček potřebujete podle objemu předepsané dávky.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Švédsko

#### **Výrobce**

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Švédsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.