

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml der Flüssigkeit enthält 1,1 g Glycerolphenylbutyrat. Dies entspricht einer Dichte von 1,1 g/ml.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Flüssigkeit zum Einnehmen.

Klare, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

RAVICTI wird angewendet als Zusatztherapie bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (*urea cycle disorders*, UCDs) einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS), Ornithintranscarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase I (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH), die durch diätetische Eiweißrestriktion und/oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

RAVICTI muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

RAVICTI sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung mit der Behandlung von UCDs verfügt.

#### Dosierung

RAVICTI muss zusammen mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) angewendet werden. Dies hängt von der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme ab, die für das Wachstum und die Entwicklung erforderlich ist.

Die Tagesdosis sollte individuell entsprechend der Proteintoleranz und der täglich benötigten diätetischen Proteinaufnahme des Patienten angepasst werden.

Die Therapie mit RAVICTI kann lebenslang erforderlich sein, wenn man sich nicht zu einer orthotopen Lebertransplantation entschließt.

#### Erwachsene und Kinder

Die empfohlenen Dosen für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden, und für Patienten, die von Natriumphenylbutyrat oder von Natriumphenylacetat-/Natriumbenzoat-Injektionen zu RAVICTI wechseln, unterscheiden sich.

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis von RAVICTI richtet sich nach der Körperoberfläche und liegt im Bereich von 4,5 ml/m<sup>2</sup>/Tag bis 11,2 ml/m<sup>2</sup>/Tag (5,3 g/m<sup>2</sup>/Tag bis 12,4 g/m<sup>2</sup>/Tag); dabei sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Die tägliche Gesamtdosis sollte in gleiche Mengen unterteilt und mit jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z. B. dreimal bis sechsmal täglich). Jede Dosis sollte auf die nächsten 0,1 ml für Patienten im Alter von unter 2 Jahren und 0,5 ml für Patienten ab dem Alter von 2 Jahren aufgerundet werden.

*Empfohlene Anfangsdosis für Patienten, die noch nie mit Phenylbutyrat behandelt wurden*

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/Tag (9,4 g/m<sup>2</sup>/Tag) bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/Tag (8 g/m<sup>2</sup>/Tag) bei Patienten mit einer KOF ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

*Anfängliche Dosis bei Patienten, die von Natriumphenylbutyrat auf RAVICTI umgestellt werden*

Patienten, die von Natriumphenylbutyrat zu RAVICTI umgestellt werden, sollten die RAVICTI-Dosis erhalten, die die gleiche Menge Phenylbutyrsäure enthält. Die Umrechnung ist wie folgt:

- Tägliche Gesamtdosis RAVICTI (ml) = tägliche Gesamtdosis Natriumphenylbutyrat-Tabletten (g) x 0,86
- Tägliche Gesamtdosis RAVICTI (ml) = tägliche Gesamtdosis Natriumphenylbutyrat-Granulat (g) x 0,81

*Anfängliche Dosis bei Patienten, die von Natriumphenylacetat-/Natriumbenzoat-Injektionen auf RAVICTI umgestellt werden*

Patienten, die von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat auf RAVICTI umgestellt werden und deren Ammoniakspiegel stabil sind, sollten eine Dosis von RAVICTI am oberen Ende des therapeutischen Bereichs (11,2 ml/m<sup>2</sup>/Tag) erhalten, und die weitere Dosierung kann durch Messungen des Ammoniakspiegels im Plasma gesteuert werden.

Das empfohlene Tagesdosisschema von 8,5 ml/m<sup>2</sup>/Tag–11,2 ml/m<sup>2</sup>/Tag über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden für Patienten, die ohne weitere Hyperammonämie stabil sind, ist wie folgt:

- Schritt 1: 100 % der Dosis von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat und 50 % der Dosis von RAVICTI für 4–8 Stunden;
- Schritt 2: 50 % der Dosis von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat und 100 % RAVICTI für 4–8 Stunden;
- Schritt 3: Absetzen von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat und Weiterbehandlung mit der vollständigen Dosis von RAVICTI gemäß dem Fütterungsplan für 4–8 Stunden.

Daten zu den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften in dieser Altersgruppe siehe Abschnitte 5.1 und 5.2.

*Dosisanpassung und Überwachung bei Erwachsenen und Kindern*

Die tägliche Dosis sollte entsprechend der geschätzten Harnstoffsynthese-Kapazität des Patienten (falls vorhanden), der Eiweißtoleranz und der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme, die erforderlich ist, um Wachstum und Entwicklung zu unterstützen, individuell angepasst werden. Das diätetische Eiweiß entspricht ungefähr 16 % Stickstoff nach Gewicht. Unter der Annahme, dass ungefähr 47 % des diätetischen Stickstoffs als Abfallstoff ausgeschieden werden und ungefähr 70 % einer gegebenen Dosis 4-Phenylbutyrsäure (PBA) zu Phenylacetylglutamin im Urin (U-PAGN) umgewandelt werden, beträgt eine anfängliche geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis für einen Zeitraum von 24 Stunden 0,6 ml Glycerolphenylbutyrat pro Gramm diätetischen Eiweißes, das im Zeitraum von 24 Stunden aufgenommen wurde, wenn man annimmt, dass der gesamte Abfall-Stickstoff von Glycerolphenylbutyrat umgewandelt und als Phenylacetylglutamin (PAGN) ausgeschieden wird.

*Anpassung basierend auf Ammoniak im Plasma*

Die Glycerolphenylbutyrat-Dosis sollte so angepasst werden, dass ein Nüchternspiegel für Ammoniak im Plasma erreicht wird, der bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter weniger als der Hälfte der oberen Normalgrenze (ONG) entspricht. Bei Kleinkindern und kleinen Kindern (generell unter einem

Alter von 6 Jahren), bei denen der Nüchternspiegel für Ammoniak wegen häufiger Fütterungen schlecht zu erheben ist, sollte der erste Ammoniakspiegel am Morgen unter der ONG gehalten werden.

#### *Anpassung basierend auf Phenylacetylglutamin im Urin*

U-PAGN-Messungen können verwendet werden, um die Dosisanpassung von Glycerolphenylbutyrat besser zu steuern und um die Compliance zu beurteilen. Jedes über 24 Stunden ausgeschiedene Gramm U-PAGN deckt Abfall-Stickstoff ab, der aus 1,4 g diätetischem Eiweiß gebildet wurde. Wenn die U-PAGN-Ausscheidung nicht ausreicht, um die tägliche diätetische Eiweißaufnahme abzudecken und der Ammoniak-Nüchternspiegel mehr als der Hälfte der empfohlenen ONG entspricht, sollte die Glycerolphenylbutyrat-Dosis nach oben korrigiert werden. Für den Umfang der Dosisanpassung sollte die Menge des nicht abgedeckten diätetischen Eiweißes berücksichtigt werden, angezeigt durch den 24-Stunden-U-PAGN-Spiegel und die geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis, die pro Gramm aufgenommenen diätetischen Eiweißes erforderlich ist.

Punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter den folgenden Spiegeln können auf eine falsche Anwendung des Arzneimittels und/oder eine fehlende Compliance hinweisen:

- 9000 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ )/ml bei Patienten unter einem Alter von 2 Jahren
- 7000 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ )/ml bei Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren mit einer KOF von  $\leq 1,3$
- 5000 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ )/ml bei Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren mit einer KOF von  $> 1,3$

Wenn punktuelle U-PAGN-Konzentrationen unter diese Spiegel fallen, ist die Compliance mit dem Arzneimittel und/oder die Wirksamkeit der Anwendung des Arzneimittels (z. B. über eine Ernährungssonde) zu beurteilen und eine Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis bei behandlungstreuen Patienten zu erwägen, um eine optimale Ammoniakkontrolle (innerhalb der normalen Grenzen für Patienten unter einem Alter von 2 Jahren und weniger als der Hälfte der ONG bei älteren Patienten im Nüchternzustand) zu erreichen.

#### *Anpassung basierend auf Phenylacetat und Phenylacetylglutamin im Plasma*

Symptome von Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohen Ammoniakspiegel oder interkurrente Erkrankungen können Zeichen einer Phenylessigsäure (PAA)-Toxizität sein (siehe Abschnitt 4.4, PAA-Toxizität). Deshalb kann die Messung der PAA- und PAGN-Spiegel im Plasma zur Steuerung der Dosierung nützlich sein. Es wurde beobachtet, dass das Verhältnis zwischen PAA und PAGN im Plasma (beide gemessen als  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) bei Patienten ohne PAA-Akkumulation generell weniger als 1 ist. Bei Patienten mit einem PAA-PAGN-Verhältnis von über 2,5 kann eine weitere Erhöhung der Glycerolphenylbutyrat-Dosis die PAGN-Bildung nicht erhöhen, da die Konjugatreaktion gesättigt ist, selbst wenn die PAA-Konzentrationen im Plasma erhöht werden. In diesen Fällen kann eine Erhöhung der Dosishäufigkeit zu einem niedrigeren PAA-Spiegel im Plasma und PAA-PAGN-Verhältnis führen. Wenn die Glycerolphenylbutyrat-Dosis geändert wird, müssen die Ammoniakspiegel eng kontrolliert werden.

#### N-Acetylglutamat-Synthase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RAVICTI für die Behandlung von Patienten mit N-Acetylglutamat-Synthase (NAGS)- und CITRIN (Citrullinämie Typ 2)-Mangel sind nicht erwiesen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist die gleiche für erwachsene und pädiatrische Patienten.

#### Versäumte Einnahme

Eine versäumte Dosis sollte eingenommen werden, sobald dies bemerkt wird. Die versäumte Dosis sollte jedoch ausgelassen werden, wenn die nächste planmäßige Dosis innerhalb von 2 Stunden (bei Erwachsenen) bzw. 30 Minuten (bei Kindern) bevorsteht; danach sollte das gewohnte Dosierungsschema wieder aufgenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis auszugleichen.

#### Besondere Populationen

### Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

In die klinischen Studien mit RAVICTI wurden nicht genügend Studienteilnehmer im Alter von ≥ 65 Jahren aufgenommen, um festzustellen, ob sie anders reagieren als jüngere Studienteilnehmer. Generell sollte die Dosisauswahl für ältere Patienten mit Vorsicht erfolgen und normalerweise am unteren Ende des Dosisbereichs beginnen, um die größere Häufigkeit einer herabgesetzten Funktion von Leber, Niere oder Herz, von Begleiterkrankungen oder anderen Arzneimitteltherapien widerzuspiegeln.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Umwandlung von PAA zu PAGN in der Leber stattfindet, können Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine verringerte Konversionsfähigkeit und höhere PAA-Plasmaspiegel sowie ein höheres PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma aufweisen. Deshalb sollte die Dosis für erwachsene und pädiatrische Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberinsuffizienz am unteren Ende des empfohlene Dosisbereichs ( $4,5 \text{ ml/m}^2/\text{Tag}$ ) begonnen und bei der niedrigsten Dosis gehalten werden, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel des Patienten erforderlich ist. Ein Verhältnis von PAA zu PAGN im Plasma von über 2,5 kann auf eine Sättigung der PAA-PAGN-Konversionskapazität und die Notwendigkeit einer reduzierten Dosierung und/oder erhöhten Häufigkeit der Dosierung hindeuten. Das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma kann für die Dosisüberwachung nützlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine Studien mit UCD-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt; die Sicherheit von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht bekannt. RAVICTI sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vorzugsweise bei der geringsten Dosis beginnen und bleiben, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel im Blut erforderlich ist.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen oder für die gastrointestinale Anwendung.

RAVICTI sollte mit den Mahlzeiten eingenommen werden und über eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen direkt in den Mund gegeben werden. Das Arzneimittel sollte nicht in ein größeres Volumen einer anderen Flüssigkeit gegeben und eingerührt werden, da Glycerolphenylbutyrat schwerer als Wasser ist, wodurch es zu einer unvollständigen Anwendung kommen kann. Es wurden Kompatibilitätsstudien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5). RAVICTI kann einer geringen Menge Apfelmus, Ketchup oder Kürbispüree zugegeben werden und sollte innerhalb von 2 Stunden verwendet werden, wenn es bei Raumtemperatur ( $25^\circ\text{C}$ ) aufbewahrt wird. Das Arzneimittel kann mit medizinischen Zubereitungen (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree und Citrullin) vermischt und innerhalb von 2 Stunden verwendet werden, wenn es bei Raumtemperatur ( $25^\circ\text{C}$ ) aufbewahrt wird, oder gekühlt bis zu 24 Stunden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit CE-Kennzeichnung, die mit dem integrierten Spritzeneinsatz in der Flasche kompatibel sind und deren Größe für die verordnete Dosis geeignet ist, in der Apotheke erhältlich sind (siehe Abschnitt 6.6).

Die RAVICTI-Flasche wird durch Hinunterdrücken und Drehen des Deckels nach links geöffnet. Die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen wird in den integrierten Spritzeneinsatz gesteckt. Die Flasche wird mit aufgesetzter Spritze umgedreht und die verordnete Arzneimittelpaste wird durch Zurückziehen des Spritzenkolbens in die Applikationsspritze aufgezogen. Anschließend sollten Luftblasen durch Klopfen auf die Applikationsspritze entfernt und noch einmal überprüft werden, dass die richtige Flüssigkeitsmenge aufgezogen wurde. Die Flüssigkeit kann aus der Applikationsspritze eingenommen werden oder die Applikationsspritze kann an eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde angeschlossen werden. Für alle Dosen eines Tages sollte dieselbe Applikationsspritze verwendet werden. Es ist wichtig sicherzustellen, dass die

Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zwischen den Anwendungen sauber und trocken gehalten wird. Die Applikationsspritze sollte zwischen den täglichen Dosen nicht gespült werden, da Glycerolphenylbutyrat durch den Kontakt mit Wasser abgebaut wird. Nach Gebrauch ist die Flasche gut zu verschließen. Nach der letzten Dosis des Tages sollte die Applikationsspritze entsorgt werden.

RAVICTI kann bei Patienten, die das Arzneimittel nicht schlucken können, auch über medizinische nasogastrale oder Gastrostomiesonden aus Silikon mit CE-Kennzeichnung gegeben werden.

Weitere Informationen zur Art der Anwendung und zu Studien über Kompatibilität/Gebrauchsstabilität, siehe Abschnitt 6.6.

#### Vorbereitung für die Anwendung über eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde

In-vitro-Studien mit Evaluierung der prozentualen Wiedergewinnung der Gesamtdosis nach Anwendung mit nasogastralen, nasojejunalen oder Gastrostomiesonden zeigten, dass die prozentuale wiedergewonnene Dosis > 99 % für Dosen  $\geq 1$  ml und 70 % für eine Dosis von 0,5 ml war. Patienten, die Flüssigkeiten schlucken können, sollten RAVICTI oral einnehmen, auch wenn sie eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde haben. Für Patienten, die Flüssigkeiten nicht schlucken können, kann jedoch eine nasogastrale Sonde oder eine Gastrostomiesonde für die Anwendung von RAVICTI wie folgt verwendet werden:

- Um die verschriebene Dosis RAVICTI aus der Flasche aufzuziehen, sollte eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.
- Die Spitze der Applikationsspritze wird dann auf den Ansatz der nasogastralen/Gastrostomiesonde gesteckt.
- Unter Verwendung des Kolbens der Applikationsspritze wird RAVICTI in die Sonde gegeben.
- Anschließend wird die Sonde einmal mit 10 ml Wasser oder einer medizinischen Zubereitung gespült; nach der Anwendung sollte die Flüssigkeit ablaufen gelassen werden.

Aufgrund der geringen Wiedergewinnung der Dosis wird nicht empfohlen, eine Dosis von 0,5 ml oder weniger über eine nasogastrale, nasojejunaile oder Gastrostomiesonde zu geben.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Behandlung einer akuten Hyperammonämie

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Selbst während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat kann es bei einem Teil der Patienten zu einer akuten Hyperammonämie einschließlich einer hyperammonämischen Enzephalopathie kommen.

#### Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption

Exokrine Pankreasenzyme hydrolysieren Glycerolphenylbutyrat im Dünndarm und trennen den aktiven Bestandteil, Phenylbutyrat, von Glycerol. Dieser Vorgang ermöglicht es, dass Phenylbutyrat in den Kreislauf resorbiert wird. Wenige oder fehlende Pankreasenzyme oder Darmerkrankungen mit Folge einer Fett-Malabsorption können zu einer reduzierten oder fehlenden Verdauung von Glycerolphenylbutyrat und/oder Resorption von Phenylbutyrat und einer verminderten Kontrolle des Ammoniaks im Plasma führen. Bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption sollten die Ammoniakspiegel eng überwacht werden.

#### Neurotoxizität

Reversible klinische Manifestationen, die auf Neurotoxizität hindeuten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz) wurden in Verbindung mit Phenylacetat-Spiegeln im Bereich von 499 bis 1285 µg/ml bei Krebspatienten berichtet, die PAA intravenös erhalten haben. Zwar wurde dies in klinischen Studien mit UCD-Patienten nicht beobachtet, hohe PAA-Spiegel sollten jedoch bei Patienten (vor allem bei

Kindern im Alter von < 2 Monaten) mit ungeklärter Somnolenz, Verwirrung, Übelkeit und Lethargie mit normalen oder geringen Ammoniakspiegeln vermutet werden.

Wenn die Symptome Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrung oder Schläfrigkeit ohne hohe Ammoniakspiegel oder andere Erkrankungen vorliegen, müssen die PAA und PAA-PAGN im Plasma gemessen werden und eine Reduktion der Glycerolphenylbutyrat-Dosis in Erwägung gezogen werden, oder die Häufigkeit der Dosierung ist zu erhöhen, wenn der PAA-Spiegel 500 µg/ml überschreitet und das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma über 2,5 ist.

### Überwachung und Labortests

Die tägliche Dosis sollte entsprechend der geschätzten Harnstoffsynthese-Kapazität des Patienten (falls vorhanden), dem Aminosäureprofil, der Eiweißtoleranz und der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme, die erforderlich ist, um Wachstum und Entwicklung zu unterstützen, individuell angepasst werden. Ergänzende Aminosäure-Formulierungen können erforderlich sein, um die essentiellen Aminosäuren und verzweigkettigen Aminosäuren im Normalbereich zu halten. Eine weitere Anpassung kann auf der Überwachung von Ammoniak im Plasma, Glutamin, U-PAGN und/oder PAA und PAGN im Plasma sowie dem Verhältnis von PAA und PAGN im Plasma basieren (siehe Abschnitt 4.2).

### Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen

#### Kortikosteroide

Die Anwendung von Kortikosteroiden kann zum Abbau von Körpereiweiß führen und die Ammoniakspiegel im Plasma erhöhen. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn Kortikosteroide und Glycerolphenylbutyrat gleichzeitig angewendet werden.

#### Valproinsäure und Haloperidol

Hyperammonämie kann durch Haloperidol und Valproinsäure induziert werden. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwachen, wenn die Anwendung von Valproinsäure und Haloperidol bei UCD-Patienten erforderlich ist.

#### Probenecid

Probenecid kann die renale Ausscheidung von Metaboliten von Glycerolphenylbutyrat, einschließlich PAGN, hemmen.

### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

### Schwangerschaft

RAVICTI sollte während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat erforderlich, siehe Abschnitt 4.6.

## **4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Lipase hemmen, ist Vorsicht geboten, da Glycerolphenylbutyrat von Verdauungslipase in Phenylbutyratsäure und Glycerol hydrolysiert wird. Dies kann mit einem erhöhten Risiko für Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Lipaseinhibitoren und mit Lipase in Pankreasenzym-Ersatztherapien assoziiert sein.

Eine potentielle Wirkung auf das CYP2D6-Isoenzym kann nicht ausgeschlossen werden, und Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, bei denen es sich um CYP2D6-Substrate handelt.

Es wurde gezeigt, dass Glycerolphenylbutyrat und seine Metaboliten, PAA und PBA, *in vivo* schwache Induktoren des CYP3A4-Enzyms sind. Die *In-vivo*-Exposition mit Glycerolphenylbutyrat hat zu einer herabgesetzten systemischen Exposition mit Midazolam von ungefähr 32 % und zu einer vermehrten Exposition mit dem 1-Hydroxy-Metaboliten von Midazolam geführt, was darauf hindeutet, dass die Steady-State-Dosierung mit Glycerolphenylbutyrat zu einer CYP3A4-Induktion führt. Das Potenzial für die Wechselwirkung von Glycerolphenylbutyrat als CYP3A4-Induktor und Mittel, die vorwiegend über den CYP3A4-Pfad metabolisiert werden, ist möglich. Deshalb können therapeutische Wirkungen und/oder Metabolitspiegel von Arzneimitteln, einschließlich einiger oraler Kontrazeptiva, die Substrate für dieses Enzym sind, nach der gleichzeitigen Anwendung mit Glycerolphenylbutyrat reduziert sein, und ihre vollständige Wirkung kann nicht garantiert werden.

Andere Arzneimittel, wie Kortikosteroide, Valproinsäure, Haloperidol und Probenecid, können potenziell die Ammoniakspiegel beeinflussen, siehe Abschnitt 4.4.

Die Auswirkungen von Glycerolphenylbutyrat auf das Cytochrom P450 (CYP) 2C9-Isoenzym und das Potenzial für Wechselwirkungen mit Celecoxib wurden am Menschen untersucht; dabei wurde keinerlei Hinweis auf Wechselwirkungen festgestellt.

Wirkungen von Glycerolphenylbutyrat auf andere CYP-Isoenzyme wurden nicht beim Menschen untersucht und können nicht ausgeschlossen werden.

Kompatibilitätsstudien haben für Glycerolphenylbutyrat in der Praxis chemische und physikalische Stabilität mit den folgenden Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln gezeigt: Apfelmus, Ketchup, Kürbispüree und 5 medizinische Zubereitungen (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree und Citrullin), die typischerweise von UCD-Patienten konsumiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen in gebärfähigem Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Glycerolphenylbutyrat bei Schwangeren vor.

Glycerolphenylbutyrat darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glycerolphenylbutyrat oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat verzichtet werden soll / die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Glycerolphenylbutyrat hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität oder reproduktive Funktion bei männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine Daten bezüglich der Fertilität beim Menschen.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

RAVICTI kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu Schwindelgefühlen und Kopfschmerzen führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn bei Ihnen diese Nebenwirkungen auftreten.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung der Nebenwirkungen basierte auf der Exposition bei 114 UCD-Patienten (65 Erwachsene und 49 Kinder im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren) mit Mangel an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG oder HHH über 4 kurzfristige und 3 langfristige klinische Studien hinweg, in denen 90 Patienten eine Zeitdauer von 12 Monaten abschlossen (mediane Exposition: 51 Wochen).

Zu Beginn der Behandlung können Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall und/oder Kopfschmerzen auftreten; diese Reaktionen verschwinden üblicherweise innerhalb weniger Tage, auch wenn die Behandlung fortgesetzt wird. Die während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 %) waren Durchfall, Flatulenz und Kopfschmerzen (jeweils 8,8 %), verminderter Appetit (7,0 %), Erbrechen (6,1 %), sowie Müdigkeit, Übelkeit und abnormer Hautgeruch (jeweils 5,3 %).

Weitere Nebenwirkungen wurden in einer klinischen Studie mit 16 UCD-Patienten im Alter von unter 2 Monaten untersucht. Die mediane Exposition betrug 10 Monate (Bereich: 2 bis 20 Monate).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nachfolgend nach Organ system und Häufigkeit genannt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Jede bei einem Patienten berichtete Nebenwirkung erfüllte die Kriterien für „gelegentlich“. Wegen der Seltenheit der UCD-Population und der geringen Größe der Datenbank der Sicherheitspopulation des Arzneimittels (N = 114) ist die Häufigkeit für seltene und sehr seltene Arzneimittelnebenwirkungen nicht bekannt.

**Tabelle 1.** Liste der Nebenwirkungen

<b>Organ system</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastrointestinale virale Infektion
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, vermehrter Appetit
	Gelegentlich	Hypalbuminämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abneigung gegen Speisen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor
	Gelegentlich	Dysgeusie, Lethargie, Parästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz, Sprachstörung
	Gelegentlich	Verwirrtheitszustand, depressive Stimmung

Herzerkrankungen	Gelegentlich	Ventrikuläre Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Epistaxis, verstopfte Nase, Schmerzen im Oropharynx, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Flatulenz, Diarröe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, geblähtes Abdomen, Obstipation, orale Beschwerden, Würgereiz
	Gelegentlich	Bauchbeschwerden, auffälliger Stuhlgang, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Stuhldrang, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Steatorrhöe, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gallenblasenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Abnömer Hautgeruch, Akne
	Gelegentlich	Alopezie, Hyperhidrose, juckender Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen, Gelenksschwellung, Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten, Plantarfasziitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Blasenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Metrorrhagie
	Gelegentlich	Amenorrhöe, unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, peripheres Ödem
	Gelegentlich	Hunger, Pyrexie
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, vergrößerte Anionenlücke, verminderte Lymphozytenzahl, vermindertes Vitamin D
	Gelegentlich	Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut, Erhöhung der Triglyceride im Blut, auffälliges Elektrokardiogramm, Erhöhung der Lipoproteine geringer Dichte, Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

### Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen, die während der langfristigen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat bei pädiatrischen Patienten häufiger berichtet wurden als bei erwachsenen, umfassten Oberbauchschmerzen (3 von 49 pädiatrischen [6,1 %] gegenüber 1 von 51 erwachsenen Patienten [2,0 %]) und vergrößerte Anionenlücke (2 von 49 pädiatrischen [4,1 %] gegenüber 0 von 51 erwachsenen Patienten [0 %]).

In einer weiteren unkontrollierten, offenen klinischen Langzeitstudie (24 Monate) wurde die Sicherheit von RAVICTI bei 16 UCD-Patienten im Alter von unter 2 Monaten und bei 10

pädiatrischen Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren untersucht. Die mediane Dauer der Exposition betrug 10 Monate (Bereich: 2 bis 20 Monate), und die mediane Dauer der Exposition bei den Patienten im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren betrug 9 Monate (Bereich: 0,2 bis 20,3 Monate). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden zusammengefasst.

**Tabelle 2.** Liste der Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von unter 2 Monaten

Systemorganklasse Preferred Term	Insgesamt (n = 16)
<b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</b>	<b>2 (12,5 %)</b>
Anämie	1 (6,3 %)
Thrombozytose	1 (6,3 %)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (6,3 %)</b>
Hypophagie	1 (6,3 %)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>3 (18,8 %)</b>
Diarrhöe,	2 (12,5 %)
Obstipation	1 (6,3 %)
Flatulenz	1 (6,3 %)
gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (6,3 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>3 (18,8 %)</b>
Exanthem	3 (18,8 %)
<b>Untersuchungen</b>	<b>4 (25 %)</b>
Verminderte Aminosäurespiegel	1 (6,3 %)
Erhöhung von Gamma-Glutamyltransferase	1 (6,3 %)
Erhöhung von Leberenzymen	1 (6,3 %)
Erhöhung der Transaminasen	1 (6,3 %)

**Tabelle 3.** Liste der Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren

Systemorganklasse Preferred Term	Insgesamt (n = 10)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>2 (20 %)</b>
Obstipation	1 (10 %)
Diarrhöe	1 (10 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>2 (20 %)</b>
Ekzem	1 (10 %)
Bildung von Nagelrillen	1 (10 %)
Hautausschlag	1 (10 %)

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

#### 4.9 Überdosierung

PAA, der aktive Metabolit von Glycerolphenylbutyrat, ist mit Zeichen und Symptomen von Neurotoxizität assoziiert (siehe Abschnitt 4.4) und könnte bei Patienten akkumulieren, die eine Überdosis erhalten. Im Fall einer Überdosis sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und der Patient sollte auf alle Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX09

### Wirkmechanismus

Glycerolphenylbutyrat ist ein stickstoffbindendes Arzneimittel. Es handelt sich um ein Triglycerid, das 3 PBA-Moleküle an einem Glycerolgerüst enthält.

UCDs sind ererbte Mangelerkrankungen von Enzymen oder Transportern, die für die Synthese von Harnstoff aus Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ) erforderlich sind. Das Fehlen dieser Enzyme oder Transporter führt zur Akkumulation von toxischen Ammoniakspiegeln im Blut und Gehirn der betroffenen Patienten. Glycerolphenylbutyrat wird von Pankreaslipasen hydrolysiert und liefert PBA, welches durch beta-Oxidation zu PAA umgewandelt wird, dem aktiven Bestandteil von Glycerolphenylbutyrat. PAA wird durch Acetylierung in der Leber und den Nieren mit Glutamin (welches 2 Stickstoffmoleküle enthält) konjugiert; dabei bildet sich PAGN, das über die Nieren ausgeschieden wird. Auf molekularer Basis enthält PAGN, vergleichbar mit Harnstoff, 2 Mol Stickstoff und liefert ein alternatives Vehikel für die Ausscheidung von Stickstoff-Abfall.

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### Pharmakologische Wirkungen

In der gepoolten Analyse der Studien, in denen Patienten von Natriumphenylbutyrat zu Glycerolphenylbutyrat wechselten, war die Ammoniak-AUC<sub>0-24 Std</sub> 774,11 bzw. 991,19 [(Mikromol/l)\*Std.] während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat (n = 80, Verhältnis der geometrischen Mittel 0,84; 95 % Konfidenzintervalle 0,740 und 0,949).

#### Kardio-Elektrophysiologie

Die Wirkung mehrerer Dosen Glycerolphenylbutyrat zu 13,2 g/Tag und 19,8 g/Tag (ungefähr 69 % und 104 % der maximal empfohlenen täglichen Dosis) auf das QTc-Intervall wurde in einer randomisierten, Placebo- und aktiv kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg) Crossover-Studie mit vier Behandlungsarmen bei 57 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Die obere Grenze des einseitigen KI von 95 % für die größte Placebo-adjustierte, Baseline-korrigierte QTc, basierend auf einer individuellen Korrekturmethode (QTcI) für Glycerolphenylbutyrat, lag unter 10 ms, was zeigt, dass Glycerolphenylbutyrat keine QT/QTc-verlängernde Wirkung hatte. Die Assay-Empfindlichkeit wurde durch eine signifikante QTc-Verlängerung mittels positiver Kontrolle durch Moxifloxacin bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Klinische Studien mit erwachsenen Patienten mit UCDs

Aktiv kontrollierte, 4-wöchige, Nicht-Unterlegenheits-, verblindete Crossover-Studie (Studie 1) Eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Crossover-Nichtunterlegenheitsstudie (Studie 1) verglich die äquivalenten Dosen von Glycerolphenylbutyrat mit Natriumphenylbutyrat durch Beurteilung der venösen 24-Stunden-Ammoniakspiegel bei Patienten mit UCDs, die vor der Aufnahme in die Studie zur Kontrolle ihrer UCD Natriumphenylbutyrat eingenommen hatten. Die Patienten mussten eine UCD-Diagnose mit Mangel an CPS, OTC oder ASS aufweisen, bestätigt durch enzymatische, biochemische oder genetische Untersuchung. Die Patienten durften bei Aufnahme in die Studie keinen klinischen Nachweis einer Hyperammonämie aufweisen und durften keine Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen die Ammoniakspiegel erhöhen (z. B. Valproat), den Eiweißabbau erhöhen (z. B. Kortikosteroide) oder die renale Clearance signifikant beeinflussen (z. B. Probenecid).

Glycerolphenylbutyrat war Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der 24-Stunden-AUC für Ammoniak nicht unterlegen. 44 Patienten wurden in dieser Analyse beurteilt. Die 24-Stunden-Ammoniak-AUCs für venöses Ammoniak im Steady State der Dosierung waren 866 Mikromol/l\*Stunde bzw.

977 Mikromol/l\*Stunde unter Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat ( $n = 44$ , Verhältnis der geometrischen Mittel 0,91; 95 % Konfidenzintervalle 0,799 und 1,034).

Die Glutaminspiegel im Blut waren, im Einklang mit dem Ammoniak im Plasma, während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat verglichen mit Natriumphenylbutyrat in jedem Arm der Crossover-Studie niedriger (Abnahme von  $44,3 \pm 154,43$  Mikromol/l nach Glycerolphenylbutyrat verglichen mit NaPBA;  $p = 0,064$ , gepaarter  $t$ -Test;  $p = 0,048$ , Wilcoxon-Signed-Rank-Test).

#### *Offene, unkontrollierte Verlängerungsstudie bei Erwachsenen*

Eine langfristige (12 Monate), unkontrollierte, offene Studie (Studie 2) wurde durchgeführt, um die monatliche Ammoniakkontrolle und Hyperammonämie-Krisen über einen Zeitraum von 12 Monaten zu bewerten. Insgesamt 51 erwachsene Patienten mit Mängeln an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG und HHH wurden in die Studie aufgenommen, und bis auf 6 Patienten hatten alle von Natriumphenylbutyrat zu den äquivalenten Dosen von Glycerolphenylbutyrat gewechselt. Die venösen Ammoniakspiegel wurden monatlich überwacht. Die mittleren venösen Nüchtern-Ammoniakwerte bei Erwachsenen in Studie 2 lagen während der langfristigen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat innerhalb der normalen Grenzen (Bereich: 6 bis 30 Mikromol/l). Von den 51 an Studie 2 teilnehmenden erwachsenen Patienten berichteten 7 (14 %) von insgesamt 10 Hyperammonämie-Krisen während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat, verglichen mit 9 Patienten (18 %), die insgesamt von 15 Krisen in den 12 Monaten vor Studieneintritt berichtet hatten, während sie mit Natriumphenylbutyrat behandelt worden waren.

#### Kinder und Jugendliche

##### *Klinische Studien mit pädiatrischen Patienten mit UCDs*

Die Wirksamkeit von Glycerolphenylbutyrat bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren mit Mängeln an OTC, ASS, ASL und ARG wurde in 2 offenen Studien mit fester Reihenfolge mit Switchover von Natriumphenylbutyrat zur äquivalenten Dosierung von Glycerolphenylbutyrat beurteilt (Studie 3 und 4). Studie 3 dauerte 14 Tage, und Studie 4 dauerte 10 Tage.

Es zeigte sich, dass Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat in beiden pädiatrischen Studien bezüglich der Ammoniakkontrolle nicht unterlegen war. In der gepoolten Analyse der kurzfristigen Studien mit Kindern (Studie 3 und Studie 4) war der Ammoniakspiegel im Plasma nach dem Wechsel zu Glycerolphenylbutyrat signifikant niedriger; Ammoniak-AUC<sub>0-24 Std</sub> war 626,79 bzw. 871,72 (Mikromol/l)\*Stunde während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat ( $n = 26$ , Verhältnis der geometrischen Mittel 0,79; 95 % Konfidenzintervalle 0,647 und 0,955).

Die mittleren Glutaminspiegel im Blut waren nach der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat verglichen mit Natriumphenylbutyrat mit  $-45,2 \pm 142,94$  Mikromol/l auch nicht signifikant niedriger ( $p = 0,135$ , gepaarter  $t$ -Test;  $p = 0,114$ , Wilcoxon-Signed-Rank-Test).

#### *Offene, unkontrollierte Verlängerungsstudien bei pädiatrischen Patienten*

Langfristige (12 Monate), unkontrollierte, offene Studien wurden durchgeführt, um die monatliche Ammoniakkontrolle und Hyperammonämie-Krisen über einen Zeitraum von 12 Monaten in 3 Studien zu bewerten (Studie 2, in die auch Erwachsene aufgenommen wurden, und Verlängerungen der Studien 3 und 4). Insgesamt wurden 49 Kinder im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren mit Mängeln an OTC, ASS, ASL und ARG in die Studien aufgenommen, und bis auf ein Kind wurde die Medikation aller Kinder von Natriumphenylbutyrat auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt. Die mittleren venösen Nüchtern-Ammoniakwerte lagen während der langfristigen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat innerhalb der normalen Grenzen (Bereich: 17 bis 25 Mikromol/l). Von den 49 an diesen Verlängerungsstudien teilnehmenden pädiatrischen Patienten berichteten 12 (25 %) von insgesamt 17 Hyperammonämie-Krisen während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat, verglichen mit 38 Krisen bei 21 Patienten (43 %) in den vorhergehenden 12 Monaten vor Studieneintritt, während sie mit Natriumphenylbutyrat behandelt worden waren.

Eine offene, langfristige Studie (Studie 5) wurde durchgeführt, um die Ammoniakkontrolle bei pädiatrischen Patienten mit UCD zu bewerten. In die Studie wurden insgesamt 45 pädiatrische UCD-Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren aufgenommen, die Studie 2 sowie die Sicherheitsverlängerungen der Studien 3 und 4 abgeschlossen hatten. Die Dauer der Studienteilnahme betrug zwischen 0,2 und 5,9 Jahre. Die venösen Ammoniakspiegel wurden mindestens alle 6 Monate überwacht. Die mittleren venösen Ammoniakwerte bei pädiatrischen Patienten in Studie 5 lagen während der langfristigen (24-monatigen) Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat innerhalb der normalen Grenzen (Bereich: 15–25 Mikromol/l). Von den 45 an der offenen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat teilnehmenden pädiatrischen Patienten berichteten 11 (24 %) von insgesamt 22 Hyperammonämie-Krisen.

In einer weiteren unkontrollierten, offenen klinischen Langzeitstudie (24 Monate) wurde die Sicherheit von RAVICTI bei 16 UCD-Patienten im Alter von unter 2 Monaten und bei 10 pädiatrischen Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren untersucht.

#### Studie an Kindern im Alter von unter 2 Monaten

Insgesamt 16 pädiatrische Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (UCDs) im Alter von unter 2 Monaten nahmen an einer unkontrollierten, offenen Langzeitstudie (24 Monate) teil. Zehn dieser Patienten wechselten von Natriumphenylbutyrat zu RAVICTI. Drei Patienten waren zuvor nicht behandelt worden, und bei drei weiteren Patienten wurde intravenös verabreichtes Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat schrittweise abgesetzt, während die Behandlung mit RAVICTI eingeleitet wurde. Alle Patienten wechselten innerhalb von 3 Tagen erfolgreich zu RAVICTI, wobei der erfolgreiche Wechsel definiert war als keine Zeichen und Symptome einer Hyperammonämie und venöser Ammoniakwert von weniger als 100 Mikromol/l. Die mittleren normalisierten venösen Ammoniakwerte lagen bei pädiatrischen Patienten im Alter von unter 2 Monaten während der Langzeitbehandlung mit Glycerolphenylbutyrat innerhalb der normalen Grenzen (Bereich: 35 bis 94 Mikromol/l).

Eine Hyperammonämie wurde bei 5 Patienten (50 %) im Alter von < 1 Monat (alle schwerwiegend, aber nicht tödlich) und 1 Patienten (16,7 %) im Alter von 1–2 Monaten (nicht schwerwiegend) berichtet. Dies entspricht den schwereren Krankheitsformen, die in der Neonatalphase diagnostiziert werden. Bei 4 der 5 Patienten im Alter von < 1 Monat lagen als mögliche Risikofaktoren unter anderem Auslöser von Infektionen, Hyperammonämie-Krise zur Baseline sowie fehlende Dosis vor. Kein Auslöser bzw. keine fehlende Dosis wurde für die anderen zwei Patienten (1 < 1 Monat alt, 1 1–2 Monate alt) berichtet. Eine Dosisanpassung erfolgte bei 3 Patienten im Alter von < 1 Monat.

#### Studie bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren

Insgesamt 10 pädiatrische Patienten mit UCDs im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren nahmen an einer unkontrollierten, offenen Langzeitstudie (24 Monate) teil. Sechs dieser Patienten wechselten von Natriumphenylbutyrat zu RAVICTI, und 1 Patient wechselte von Natriumphenylbutyrat und Natriumbenzoat. Zwei Patienten waren zuvor nicht behandelt worden, und bei einem weiteren Patienten wurde intravenös verabreichtes Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat schrittweise abgesetzt, während die Behandlung mit RAVICTI eingeleitet wurde.

Neun Patienten wechselten innerhalb von 4 Tagen erfolgreich zu RAVICTI, mit anschließender 3-tägiger Beobachtung, d.h. insgesamt 7-tägigem Wechsel, wobei der erfolgreiche Wechsel definiert war als keine Zeichen und Symptome einer Hyperammonämie und ein venöser Ammoniakwert von weniger als 100 Mikromol/l. Ein weiterer Patient entwickelte eine Hyperammonämie am 3. Verabreichungstag sowie chirurgische Komplikationen (Darmperforation und Peritonitis) nach Legen der jejunalen Sonde am Tag 4. Dieser Patient entwickelte eine Hyperammonämie-Krise am 6. Tag und verstarb an einer Sepsis infolge einer Peritonitis, die nicht mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stand. Zwei Patienten hatten zwar am 7. Tag Ammoniakwerte von 150 Mikromol/l bzw. 111 Mikromol/l, doch bei keinem traten damit einhergehende Zeichen und Symptome einer Hyperammonämie auf.

Bei drei Patienten wurden insgesamt 7 Hyperammonämie-Krisen berichtet, die definiert waren als das Auftreten von Zeichen und Symptomen einer Hyperammonämie (wie zum Beispiel häufiges Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Lethargie, Reizbarkeit, Streitlust und/oder Schläfrigkeit) verbunden mit hohen venösen Ammoniakspiegeln und der Notwendigkeit einer medizinischen Intervention. Hyperammonämie-Krisen wurden ausgelöst durch Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, Gastroenteritis, verminderte Kalorienaufnahme oder hatten kein erkennbares auslösendes Ereignis (3 Fälle). Ein weiterer Patient hatte einen venösen Ammoniakspiegel von über 100 Mikromol/l, der nicht mit einer Hyperammonämie-Krise verbunden war.

Die Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 zusammengefasst.

Eine Umkehr der vorbestehenden neurologischen Störung nach der Behandlung ist unwahrscheinlich, und bei einigen Patienten kann es zu einer neurologischen Verschlechterung kommen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

RAVICTI ist ein Prodrug von PBA. Bei oraler Aufnahme wird PBA im Magen-Darm-Trakt durch Pankreaslipasen aus dem Glycerolgerüst freigesetzt. Das aus Glycerolphenylbutyrat stammende PBA wird durch  $\beta$ -Oxidation weiter zu PAA umgewandelt.

Bei gesunden, nüchternen erwachsenen Teilnehmern, die eine einzelne orale Dosis von 2,9 ml/m<sup>2</sup> Glycerolphenylbutyrat erhielten, traten die höchsten Plasmaspiegel von PBA, PAA und PAGN nach 2, 4 bzw. 4 Stunden auf. Bei der Gabe einer Einzeldosis Glycerolphenylbutyrat waren Plasmakonzentrationen von PBA bei 15 von 22 Teilnehmern bei der ersten Probennahme nach der Dosis (0,25 Stunden) quantifizierbar. Die mittlere maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) für PBA, PAA und PAGN war 37,0  $\mu$ g/ml, 14,9  $\mu$ g/ml bzw. 30,2  $\mu$ g/ml. Bei gesunden Teilnehmern wurde kein intaktes Glycerolphenylbutyrat im Plasma nachgewiesen.

Bei gesunden Teilnehmern nahm die systemische Exposition mit PAA, PBA und PAGN dosisabhängig zu. Nach 4 ml Glycerolphenylbutyrat über 3 Tage (3-mal täglich [TID]), waren die mittlere  $C_{max}$  und AUC 66  $\mu$ g/ml und 930  $\mu$ g•Std/ml für PBA bzw. 28  $\mu$ g/ml und 942  $\mu$ g•Std./ml für PAA. In der gleichen Studie waren nach 6 ml Glycerolphenylbutyrat über 3 Tage (TID) die mittlere  $C_{max}$  und AUC 100  $\mu$ g/ml und 1400  $\mu$ g•Std./ml für PBA bzw. 65  $\mu$ g/ml und 2064  $\mu$ g•Std./ml für PAA.

Bei erwachsenen UCD-Patienten, die mehrere Dosen Glycerolphenylbutyrat erhielten, traten die maximalen Plasmakonzentrationen im Steady State ( $C_{max ss}$ ) von PBA, PAA und PAGN nach der ersten Dosis des Tages nach 8, 12 bzw. 10 Stunden ein. Bei UCD-Patienten war kein intaktes Glycerolphenylbutyrat im Plasma nachweisbar.

Modelle der Populationspharmakokinetik und Dosissimulationen deuten darauf hin, dass PBA etwa 70–75 % langsamer in den Kreislauf eintritt, wenn es oral als Glycerolphenylbutyrat gegeben wird, verglichen mit Natriumphenylbutyrat, und weiterhin, dass die Körperoberfläche die signifikanteste Kovariate zur Erklärung der Variabilität der PAA-Clearance darstellt.

### Verteilung

*In vitro* war das Ausmaß der humanen Plasmaproteinbindung für 14C-markierte Metaboliten 80,6 % bis 98,0 % für PBA (über 1 bis 250  $\mu$ g/ml) und 37,1 % bis 65,6 % für PAA (über 5 bis 500  $\mu$ g/ml). Die Proteinbindung für PAGN war 7 bis 12 %, und es wurden keine Konzentrationseffekte beobachtet.

### Biotransformation

Nach oraler Anwendung hydrolysieren Pankreaslipasen Glycerolphenylbutyrat und setzen PBA frei. PBA wird durch  $\beta$ -Oxidation zu PAA, welches in der Leber und in den Nieren über das Enzym

Phenylacetyl-CoA:L-Glutamin-N-Acetyltransferase mit Glutamin konjugiert wird, es entsteht PAGN. PAGN wird danach im Urin ausgeschieden.

Die Sättigung der Konjugation von PAA und Glutamin zur Bildung von PAGN wurde angezeigt durch Erhöhungen des Verhältnisses von PAA zu PAGN im Plasma bei zunehmender Dosis und bei zunehmender Schwere der Leberfunktionsstörung.

Bei gesunden Teilnehmern war nach Gabe von 4 ml, 6 ml und 9 ml dreimal täglich über 3 Tage das Verhältnis der mittleren  $AUC_{0-23\text{ Std.}}$  für PAA zu PAGN 1,1,25 bzw. 1,6. In einer separaten Studie mit Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B und C) lagen die Verhältnisse der Mittelwerte für PAA zu PAGN bei allen Patienten mit der Dosierung von 6 ml und 9 ml zweimal täglich im Bereich von 0,96 bis 1,28, und für Patienten mit 9 ml zweimal täglich im Bereich von 1,18 bis 3,19.

Bei *In-vitro*-Studien wurde die spezifische Aktivität von Lipasen für Glycerolphenylbutyrat in der folgenden abnehmenden Reihenfolge beobachtet: Pankreastriglyceridlipase, Carboxylesterlipase und Pankreaslipase-related Protein 2. Darüber hinaus wurde Glycerolphenylbutyrat *in vitro* in humanem Plasma durch Esterase hydrolysiert. In diesen *In-vitro*-Studien ergab ein vollständiges Verschwinden von Glycerolphenylbutyrat kein molares PBA-Äquivalent, was auf die Bildung von Mono- oder Diester-Metaboliten hindeutet. Die Bildung von Mono- oder Diester-Metaboliten wurde jedoch nicht beim Menschen untersucht.

#### Elimination

Der mittlere (SA) prozentuale Anteil des gegebenen PBA, der als PAGN eliminiert wurde, war ungefähr 68,9 % (17,2) bei Erwachsenen und 66,4 % (23,9) bei pädiatrischen UCD-Patienten im Steady State. PAA und PBA stellten unbedeutende Urinmetaboliten dar, jeweils < 1 % der gegebenen PBA-Dosen.

#### Besondere Populationen

##### Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie mit Patienten mit klinisch dekompensierter Zirrhose und hepatischer Enzephalopathie (Child-Pugh B und C) war die mittlere  $C_{max}$  von PAA 144 µg/ml (Bereich: 14 bis 358 µg/ml) nach der täglichen Dosierung mit 6 ml Glycerolphenylbutyrat zweimal täglich, während die mittlere  $C_{max}$  von PAA 292 µg/ml (Bereich: 57 bis 655 µg/ml) nach der täglichen Dosierung mit 9 ml Glycerolphenylbutyrat zweimal täglich betrug. Das Verhältnis der Mittelwerte für PAA zu PAGN bei allen Patienten, die mit 6 ml BID dosiert wurden, reichte von 0,96 bis 1,28 und für Patienten, die mit 9 ml zweimal täglich dosiert wurden, reichte es von 1,18 bis 3,19. Nach mehreren Dosen war eine PAA-Konzentration von > 200 µg/l mit einem Verhältnis der Plasmakonzentrationen von PAA zu PAGN von über 2,5 assoziiert.

Diese Befunde deuten allesamt darauf hin, dass die Konversion von PAA zu PAGN bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gestört sein kann und dass ein Verhältnis von PAA zu PAGN von > 2,5 Patienten mit Risiko für erhöhte PAA-Spiegel identifiziert.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Glycerolphenylbutyrat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich derer mit Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) oder Patienten mit Hämodialyse, wurde nicht untersucht.

##### Geschlecht

Bei gesunden erwachsenen Freiwilligen zeigte sich ein Geschlechtseffekt für alle Metaboliten, dabei hatten Frauen generell höhere Plasmakonzentrationen aller Metaboliten als Männer bei der jeweiligen Dosisstufe. Bei gesunden weiblichen Freiwilligen war die  $C_{max}$  nach Anwendung von 4 ml bzw. 6 ml dreimal täglich für 3 Tage für PAA 51 % und 120 % höher als bei männlichen Freiwilligen. Die dosisnormalisierte mittlere  $AUC_{0-23\text{ Std.}}$  für PAA war bei Frauen 108 % höher als bei Männern. Die Dosierung bei UCD-Patienten muss jedoch unabhängig vom Geschlecht, basierend auf den

spezifischen metabolischen Anforderungen und der Enzym-Restkapazität des Patienten individualisiert werden.

#### Kinder und Jugendliche

Modelle der Populationspharmakokinetik und Dosissimulationen deuten darauf hin, dass die Körperoberfläche die signifikanteste Kovariate zur Erklärung der Variabilität der PAA-Clearance darstellt. Die Clearance war 7,1 l/Std., 10,9 l/Std., 16,4 l/Std. bzw. 24,4 l/Std. für UCD-Patienten im Alter von ≤ 2, 3 bis 5, 6 bis 11 und 12 bis 17 Jahren. Bei 16 pädiatrischen UCD-Patienten im Alter von unter 2 Monaten betrug die PAA-Clearance 3,8 l/h. Bei 7 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren, die RAVICTI für bis zu 12 Monate erhielten, erhöhten sich die Konzentrationen von PAA, PBA und PAGN über den Behandlungszeitraum nicht, und die insgesamten medianen Konzentrationen von PAA, PBA und PAGN bei diesen Patienten waren vergleichbar mit denen, die in älteren pädiatrischen Gruppen beobachtet wurden.

Das mittlere maximale Verhältnis von PAA zu PAGN bei UCD-Patienten im Alter von der Geburt bis unter 2 Monaten war höher (Mittelwert: 1,65; Bereich: 0,14 bis 7,07) als für UCD-Patienten im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren (Mittelwert 0,59; Bereich: 0,17 bis 1,21). Bei den Patienten im Alter von < 2 Monaten wurde keine PAA-Toxizität beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Karzinogenität

In einer Studie an Ratten verursachte Glycerolphenylbutyrat die statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz des pankreatischen Azinuszell-Adenoms, -Karzinoms und kombiniert -Adenoms oder -Karzinoms bei männlichen und weiblichen Tieren in Dosen, die 4,7- und 8,4-mal der Dosis bei erwachsenen Patienten entsprechen (6,87 ml/m<sup>2</sup>/Tag, basierend auf den kombinierten AUCs für PBA und PAA). Die Inzidenz der folgenden Tumore war bei weiblichen Ratten ebenfalls erhöht: Follikuläres Schilddrüsen-Adenom, -Karzinom und kombiniert -Adenom oder -Karzinom, kombiniert Adenom oder Karzinom der Nebennierenrinde, zervikales Schwannom, uteriner endometrialer Stroma-Poly und kombiniert -Polyp oder Sarkom.

Glycerolphenylbutyrat war in einer 26-wöchigen Mausstudie bei Dosen von bis zu 1.000 mg/kg/Tag nicht tumorigen.

Glycerolphenylbutyrat wurde in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien untersucht und zeigte keine genotoxische Aktivität.

#### Beeinträchtigung der Fertilität

Glycerolphenylbutyrat hatte bei männlichen und weiblichen Ratten bei klinischen Expositionswerten keine Auswirkung auf die Fertilität oder reproduktive Funktion; bei oralen Dosen von bis zu ungefähr dem Siebenfachen der Dosis bei erwachsenen Patienten wurde jedoch sowohl eine maternale als auch eine männliche Toxizität beobachtet, und die Anzahl der nicht lebensfähigen Embryos war erhöht.

#### Studien zur Entwicklung

Die orale Anwendung von Glycerolphenylbutyrat während der Phase der Organogenese bei Ratten und Kaninchen hatte bei der 2,7- bzw. 1,9-fachen Dosis von erwachsenen Patienten keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung. Jedoch wurden in einer Studie an Ratten mit der ungefähr sechsfachen Dosis von erwachsenen Patienten basierend auf den kombinierten AUCs für PBA und PAA maternale Toxizität und negative Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet, einschließlich eines verminderten fetalen Gewichts und des Auftretens von Halsririppen.

Bei Ratten wurden nach oraler Anwendung an trächtige Ratten während der Organogenese und der Laktation bis Tag 92 nach der Geburt keine Abnormalitäten der Entwicklung beobachtet.

#### Studie an juvenilen Tieren

In einer Studie an juvenilen Ratten mit täglicher oraler Dosierung, die von Tag 2 nach der Geburt über die Reifung bis zur Trächtigkeit nach der Reife durchgeführt wurde, war das endgültige Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Tieren dosisabhängig um bis zu 16 % bzw. 12 % reduziert. Die Fertilität (Anzahl der trächtigen Ratten) war bei der 2,6-fachen Dosis von erwachsenen Patienten um bis zu 25 % reduziert. Embryo-Toxizität (vermehrte Absorptionen) und eine geringere Wurfgröße wurden ebenfalls beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche muss das Arzneimittel innerhalb von 14 Tagen verwendet werden, und die Flasche und ihr Inhalt müssen entsorgt werden, auch wenn die Flasche noch nicht leer ist.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klare Flasche aus Typ-III-Glas mit kindergesichertem Verschluss aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit integriertem Spritzeinsatz.

Jede Flasche enthält 25 ml Flüssigkeit.

Packungsgröße: 1 Flasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Je nach verschriebenem Dosisvolumen sollten die Patienten angewiesen werden, sich Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit CE-Kennzeichnung in einer für die Dosis geeigneten Größe aus der Apotheke zu besorgen, die mit dem integrierten Spritzeinsatz in der Flasche kompatibel sind.

Jeden Tag sollte eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Die Applikationsspritze darf zwischen den täglichen Dosen nicht gespült werden, da das Eindringen von

Wasser dazu führt, dass Glycerolphenylbutyrat abgebaut wird. Nach der letzten Dosis jedes Tages sollte die Applikationsspritze entsorgt werden.

Die chemische Kompatibilität von Glycerolphenylbutyrat mit medizinischen nasogastralen, nasojejunalen oder Gastrostomiesonden aus Silikon wurde gezeigt. *In-vitro*-Studien mit Evaluierung der prozentualen Wiedergewinnung der Gesamtdosis nach Anwendung mit nasogastralen oder Gastrostomiesonden zeigten, dass die prozentuale wiedergewonnene Dosis > 99 % für Dosen > 1 ml und ungefähr 70 % für eine Dosis von 0,5 ml war. Deshalb wird empfohlen, nasogastrale, nasojejunaile oder Gastrostomiesonden nur zur Gabe von Dosen  $\geq$  1 ml zu verwenden. Wenn es erforderlich ist, eine Dosis von 0,5 ml oder weniger über eine nasogastrale, nasojejunaile oder Gastrostomiesonde zu geben, sollte der geringe prozentuale Anteil der Wiedergewinnung des Arzneimittels bei der Dosierung berücksichtigt werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1062/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. November 2015  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 25/08/2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Schweden

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen  
Glycerolphenylbutyrat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml enthält 1,1 g Glycerolphenylbutyrat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Flüssigkeit zum Einnehmen  
1 Flasche mit 25 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen oder für die gastrointestinale Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Innerhalb von 14 Tagen nach dem Öffnen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1062/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RAVICTI

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen  
Glycerolphenylbutyrat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml enthält 1,1 g Glycerolphenylbutyrat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Flüssigkeit zum Einnehmen.  
25 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen oder für die gastrointestinale Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Innerhalb von 14 Tagen nach dem Öffnen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1062/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen Glycerolphenylbutyrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist RAVICTI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von RAVICTI beachten?
3. Wie ist RAVICTI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RAVICTI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist RAVICTI und wofür wird es angewendet?

RAVICTI enthält den Wirkstoff „Glycerolphenylbutyrat“, der angewendet wird, um sechs bekannte „Harnstoffzyklusstörungen“ (UCDs) bei Erwachsenen und Kindern zu behandeln. Zu den UCDs gehören Mangelzustände an bestimmten Leberenzymen wie z. B. der Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS), Ornithintranscarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase I (ARG) oder Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH).

RAVICTI muss in Kombination mit einer eiweißarmen Diät – unter Umständen auch eine Diät mit Nahrungsergänzungen, z. B. mit essenziellen Aminosäuren (Arginin, Citrullin, eiweißfreier Kalorienzuschlag) eingenommen werden.

#### Über Harnstoffzyklusstörungen

- Bei Harnstoffzyklusstörungen kann der Körper den Stickstoff aus den Eiweißen, die wir essen, nicht entfernen.
- Normalerweise verwandelt der Körper den Stickstoff im Eiweiß in ein Abfallprodukt, das „Ammoniak“. Die Leber entfernt dann Ammoniak über einen Zyklus, der als „Harnstoffzyklus“ bezeichnet wird, aus dem Körper.
- Bei Harnstoffzyklusstörungen kann der Körper nicht genug Leberenzyme bilden, um den überschüssigen Stickstoff zu entfernen.
- Das bedeutet, dass sich Ammoniak im Körper sammelt. Wenn Ammoniak nicht aus dem Körper entfernt wird, kann dies das Gehirn schädigen und zu Bewusstseinsstörungen oder Koma führen.
- Harnstoffzyklusstörungen sind selten.

#### Wie wirkt RAVICTI?

RAVICTI unterstützt den Körper dabei, Stickstoff auszuscheiden. Dadurch wird die Ammoniakmenge in Ihrem Körper reduziert.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von RAVICTI beachten?**

### **RAVICTI darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Glycerolphenylbutyrat sind
- wenn Sie eine akute Hyperammonämie (hohe Ammoniakspiegel im Blut) haben, die eine schnellere Intervention erfordert (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie RAVICTI einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie RAVICTI einnehmen,

- wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren oder Ihrer Leber haben – denn RAVICTI wird über die Nieren und die Leber aus Ihrem Körper ausgeschieden
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Bauchspeicheldrüse, Ihrem Magen oder Darm haben – diese Organe sind für die Aufnahme von RAVICTI in den Körper verantwortlich.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie RAVICTI einnehmen.

In manchen Fällen, wie bei einer Infektion oder nach einer Operation, kann die Ammoniakmenge trotz der Behandlung mit diesem Arzneimittel ansteigen und das Gehirn schädigen (hyperammonämische Enzephalopathie).

In anderen Fällen steigt die Ammoniakmenge im Blut schnell an. In diesem Fall verhindert RAVICTI nicht, dass der Ammoniakspiegel in Ihrem Blut sehr hoch steigt.

Hohe Ammoniakspiegel führen zu Übelkeit, Erbrechen oder Verwirrtheit.

**Informieren Sie Ihren Arzt oder gehen Sie direkt ins Krankenhaus, wenn Sie eines dieser Zeichen bemerken.**

Labortests sind notwendig, damit Ihr Arzt die korrekte Dosis für Sie festlegen und kontrollieren kann.

### **Einnahme von RAVICTI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen; es könnte weniger wirksam sein, wenn es mit RAVICTI angewendet wird. Wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen, benötigen Sie regelmäßige Blutuntersuchungen:

- Midazolam und Barbiturate – zur Sedierung, bei Schlafproblemen oder Epilepsie
- Verhütungsmittel

Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie die Ammoniakmenge in Ihrem Körper erhöhen können oder die Wirkungsweise von RAVICTI ändern:

- Kortikosteroide – zur Behandlung von entzündeten Bereichen im Körper
- Valproat – ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie
- Haloperidol – zur Behandlung von psychischen Erkrankungen
- Probenecid – zur Behandlung von hohen Harnsäurespiegeln im Blut, die zu Gicht führen können (Hyperurikämie)
- Lipasehemmer (wie z. B. Orlistat) – zur Behandlung von Fettleibigkeit
- Lipase in Pankreasersatztherapien

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie RAVICTI einnehmen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

- Wenn Sie schwanger sind, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von RAVICTI beginnen. Wenn Sie während der Einnahme von RAVICTI schwanger werden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. RAVICTI sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da ein Risiko für Ihr ungeborenes Kind nicht ausgeschlossen werden kann.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirkungsvolle Verhütungsmethode während der Behandlung mit RAVICTI anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die beste Verhütungsmethode für Sie.
- Wenn Sie RAVICTI einnehmen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, falls Sie stillen möchten. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob gestillt wird oder die Einnahme von RAVICTI fortgesetzt wird, wobei der Nutzen der Behandlung für Sie und die Vorteile des Stillens für Ihr Kind berücksichtigt werden müssen. RAVICTI kann in die Muttermilch übertreten und ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

RAVICTI kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Einnahme von RAVICTI kann Ihnen schwindelig sein, oder Sie können Kopfschmerzen haben. Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, während bei ihnen diese Nebenwirkungen bestehen.

### **3. Wie ist RAVICTI einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen während der Behandlung mit RAVICTI eine spezielle eiweißarme Diät befolgen.

- Diese Diät wird für Sie von Ihrem Arzt und Ihrem Ernährungsberater festgelegt.
- Sie müssen diese Diät sorgfältig befolgen.
- Sie müssen möglicherweise Nahrungsergänzungen mit Aminosäuren einnehmen.
- Sie müssen Ihr Leben lang behandelt werden und eine Diät einhalten, außer wenn Sie eine erfolgreiche Lebertransplantation haben.

### **Wie viel wird eingenommen?**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel RAVICTI Sie jeden Tag einnehmen sollten.

- Ihre tägliche Dosis richtet sich nach Ihrer Größe und Ihrem Gewicht, der Eiweißmenge in Ihrer Diät und nach Ihrem Gesamtzustand der Harnstoffzyklusstörung.
- Ihr Arzt kann Ihnen eine geringere Dosis geben, wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.
- Sie werden regelmäßige Blutuntersuchungen benötigen, damit Ihr Arzt die richtige Dosis für Sie bestimmen kann.
- Ihr Arzt gibt Ihnen eventuell die Anweisung, RAVICTI mehr als dreimal täglich einzunehmen. Bei kleinen Kindern kann es vier- bis sechsmal täglich sein. Zwischen jeder Dosis müssen mindestens 3 Stunden liegen.

### **Einnahme dieses Arzneimittels**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie RAVICTI Flüssigkeit zum Einnehmen eingenommen wird. Es kann folgendermaßen eingenommen werden:

- über den Mund
- über einen Schlauch, der durch Ihren Bauch (Abdomen) in den Magen eingeführt wird – eine sogenannte „Gastrostomiesonde“
- über einen Schlauch, der durch Ihre Nase in den Magen geführt wird – eine sogenannte „nasogastrale Sonde“

Nehmen Sie RAVICTI über den Mund ein, wenn Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat.

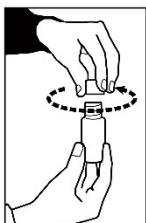
## **RAVICTI und Mahlzeiten**

Nehmen Sie RAVICTI mit oder direkt nach der Mahlzeit ein. Kleine Kinder sollten das Arzneimittel während oder direkt nach dem Füttern erhalten.

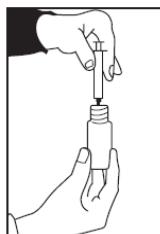
### **Abmessung der Dosis**

- Verwenden Sie eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, um Ihre Dosis zu messen.
- Sie benötigen die RAVICTI-Flasche und eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, um die richtige Menge RAVICTI zu verwenden.

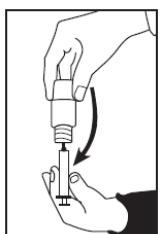
1. Öffnen Sie die RAVICTI-Flasche, indem Sie den Deckel hinunterdrücken und diesen nach links drehen.



2. Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in den integrierten Spritzeneinsatz in der Flasche.

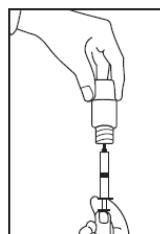


3. Drehen Sie die Flasche mit aufgesetzter Spritze auf den Kopf.



4. Füllen Sie die Applikationsspritze durch Herunterziehen des Kolbens mit der Menge RAVICTI, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat.

- Hinweis: Falls möglich, verwenden Sie die Applikationsspritze mit der ml-Größe, die der empfohlenen Dosis am ehesten entspricht (aber nicht kleiner ist, z. B. bei einer Dosis von 0,8 ml eine Applikationsspritze für 1 ml verwenden).



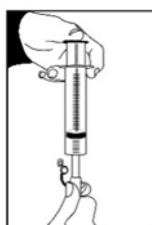
5. Klopfen Sie auf die Applikationsspritze, um Luftblasen zu entfernen, und vergewissern Sie sich, dass Sie die richtige Flüssigkeitsmenge eingefüllt haben.



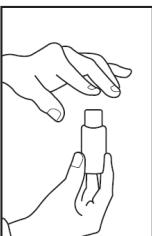
6. Schlucken Sie die Flüssigkeit aus der Applikationsspritze, oder schließen Sie die Applikationsspritze an eine nasogastrale Sonde oder die Gastrostomiesonde an.



7. **Wichtiger Hinweis:** Geben oder rühren Sie RAVICTI nicht in größere Flüssigkeitsvolumen wie Wasser oder Saft, da RAVICTI schwerer als die meisten Flüssigkeiten ist. Wenn RAVICTI mit großen Flüssigkeitsvolumen gemischt wird, besteht das Risiko, dass Sie nicht die gesamte Dosis einnehmen.
8. RAVICTI kann zu einer geringen Menge weicher Nahrung zugegeben werden, z. B. Ketchup, medizinische Zubereitungen, Apfelmus oder Kürbispüree.
9. Wenn das Volumen Ihrer Applikationsspritze geringer ist als Ihre verschriebene Dosis, müssen Sie diese Schritte wiederholen, um Ihre volle Dosis zu erhalten. Verwenden Sie eine Applikationsspritze für alle am jeweiligen Tag eingenommenen Dosen.
10. Nachdem Sie Ihre volle Dosis genommen haben, trinken Sie etwas Wasser, um sicherzustellen, dass kein Arzneimittel in Ihrem Mund bleibt, oder spülen Sie die nasogastrale oder Gastrostomiesonde mit 10 ml Wasser und benutzen Sie dafür eine neue Applikationsspritze. Die zum Spülen der nasogastralen Sonde oder Gastrostomiesonde verwendete Applikationsspritze darf nicht zum Abmessen einer Dosis RAVICTI verwendet werden, um zu verhindern, dass Wasser in das Arzneimittel gelangt.



11. Verschließen Sie die Flasche, indem Sie die Kappe aufsetzen und zudrehen.



12. **Wichtiger Hinweis:** Spülen Sie die Applikationsspritze zwischen den täglichen Dosen nicht, da die Zugabe von Wasser dazu führt, dass RAVICTI abgebaut wird. Wenn RAVICTI in Kontakt mit Wasser kommt, wird die Flüssigkeit trüb. Bewahren Sie die Flasche und die Applikationsspritze zwischen den Dosen an einem sauberen, trockenen Ort auf.
13. Nach der letzten Dosis des Tages die Applikationsspritze entsorgen. Verwenden Sie die Applikationsspritze nicht an einem anderen Tag weiter, um eine Dosis RAVICTI abzumessen.
14. Übriggebliebene, nicht gebrauchte Spritzen sollten aufbewahrt und mit einer weiteren Flasche verwendet werden. Jede Flasche sollte nach 14 Tagen entsorgt werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von RAVICTI eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr von diesem Arzneimittel eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit einem Arzt.

Wenn Sie eines der folgenden Zeichen bemerken, sprechen Sie mit einem Arzt oder gehen Sie direkt ins Krankenhaus, da es sich um Zeichen einer Überdosierung oder eines hohen Ammoniakspiegels handeln kann:

- Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel oder manchmal Verwirrtheit
- Kopfschmerzen

- Geschmacksveränderungen
- Hörprobleme
- Desorientiertheit
- Vergesslichkeit
- Bestehende neurologische Erkrankungen können sich verschlimmern

#### **Wenn Sie die Einnahme von RAVICTI vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie daran denken. Für Erwachsene gilt jedoch, wenn die nächste Dosis in weniger als 2 Stunden zu nehmen ist, lassen Sie sie aus und nehmen Sie Ihre nächste Dosis normal ein.

Für Kinder: Wenn die nächste Dosis in weniger als 30 Minuten zu nehmen ist, lassen Sie sie aus und geben Sie die nächste Dosis wie üblich.

- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von RAVICTI abbrechen**

Sie müssen Ihr ganzes Leben dieses Arzneimittel einnehmen und eine spezielle eiweißarme Diät befolgen. Brechen Sie die Einnahme von RAVICTI nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Geblähter oder schmerzender Magen, Obstipation, Durchfall, Sodbrennen, Blähungen, Erbrechen, Krankheitsgefühl (Übelkeit), Schmerzen im Mund, Aufstoßen
- Schwellung von Händen oder Füßen, Müdigkeit
- Schwindel, Kopfschmerzen oder Zittern
- Verminderter oder vermehrter Appetit
- Abneigung gegen bestimmte Nahrungsmittel
- Zwischenblutungen
- Akne, die Haut riecht abnormal
- Tests zeigen erhöhte Leberenzymspiegel, Ungleichgewicht der Salze im Blut, niedrige Spiegel eines Typs der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) oder niedrige Spiegel von Vitamin D

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Mundtrockenheit,
- Aufstoßen, Magenschmerzen oder -beschwerden, Veränderungen Ihres Stuhls, z. B. öliger Stuhl, Stuhldrang, Schmerzen beim Stuhlgang, Entzündung des Mundes und der Lippen
- Hungergefühl
- Erhöhte Temperatur
- Hitzewallungen
- Schmerzen der Gallenblase
- Schmerzen der Harnblase
- Rückenschmerzen, Gelenkschwellung, Muskelpasmen, Schmerzen in Armen oder Beinen, Fersensporn
- Viraler Infekt im Darm
- Kribbeln und Stechen, starkes Unruhegefühl, Schläfrigkeit, Sprachprobleme, Verwirrtheit, Depression, Geschmacksveränderungen
- Unterbrechung oder unregelmäßige Menstruation

- Stimmstörung, Nasenbluten, verstopfte Nase, wunder oder schmerzender Rachen
- Haarausfall, übermäßiges Schwitzen, juckender Hautausschlag
- unregelmäßiger Herzschlag
- herabgesetzte Schilddrüsenfunktion
- Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme
- Tests zeigen höhere oder niedrigere Kaliumwerte in Ihrem Blut
- Tests zeigen höhere Triglyceridwerte, mehr Lipoprotein mit niedriger Dichte oder weiße Blutkörperchen in Ihrem Blut
- Tests zeigen ein auffälliges EKG (Elektrokardiogramm)
- Tests zeigen eine verlängerte Prothrombinzeit
- Tests zeigen niedriges Albumin in Ihrem Blut

#### **Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von unter 2 Monaten**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in einer klinischen Studie mit 16 Patienten im Alter von unter 2 Monaten beobachtet:

- Durchfall, Verstopfung, Blähungen, Zurückfließen von Mageninhalt in die Speiseröhre, unzureichende Nahrungsaufnahme
- Hautausschlag
- Verringerte Zahl von roten Blutkörperchen
- Erhöhte Zahl von Blutplättchen (kann zu Blutgerinnseln führen)
- Erhöhte Leberenzymspiegel
- Verminderte Aminosäurespiegel

#### **Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren**

- Durchfall, Verstopfung
- Ekzem, Bildung von Nagelrillen, Hautausschlag

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können

Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.**

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist RAVICTI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nachdem die Flasche geöffnet wurde, müssen Sie Ihr Arzneimittel innerhalb von 14 Tagen verwenden. Die Flasche sollte entsorgt werden, auch wenn sie nicht leer ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was RAVICTI enthält**

- Der Wirkstoff ist Glycerolphenylbutyrat.

- Jeder ml Flüssigkeit enthält 1,1 g Glycerolphenylbutyrat. Dies entspricht einer Dichte von 1,1 g/ml.
- Es gibt keine sonstigen Bestandteile.

#### **Wie RAVICTI aussieht und Inhalt der Packung**

Die Flüssigkeit ist in eine klare 25-ml-Glasflasche gefüllt und mit einem kindergesicherten Kunststoffdeckel versehen.

Um eine sachgemäße Dosisgabe von RAVICTI sicherzustellen, können Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit CE-Kennzeichnung in einer für die Dosis geeigneten Größe, die mit dem Spritzeneinsatz kompatibel sind, aus der Apotheke besorgt werden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, welche Sorte Spritzen Sie für Ihr Dosisvolumen benötigen.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Schweden

#### **Hersteller**

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Schweden

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Frankreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.