

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RAVICTI 1,1 g/ml liquide oral

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ml de liquide oral contient 1,1 g de phénylbutyrate de glycérol. Cela correspond à une concentration de 1,1 g/ml.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Liquide oral.

Liquide limpide, incolore à jaune pâle.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

RAVICTI est indiqué comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients atteints de troubles du cycle de l'urée (urea cycle disorders, UCD), impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthétase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.

RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

RAVICTI doit être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles du cycle de l'urée.

#### Posologie

RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et dans certains cas à des suppléments alimentaires (p. ex. acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines) en tenant compte de l'apport quotidien en protéines alimentaires nécessaires à la croissance et au développement.

La dose quotidienne doit être adaptée individuellement en fonction de la tolérance du patient aux protéines et de l'apport journalier nécessaire en protéines alimentaires.

Le traitement par RAVICTI sera poursuivi à vie sauf en cas de greffe hépatique orthotopique.

#### Adultes et enfants

La dose recommandée est différente pour les patients qui n'ont jamais pris d'acide phénylbutyrique et pour les patients qui passent du phénylbutyrate de sodium ou du phénylacétate de sodium/sodium benzoate en injection à RAVICTI.

La dose totale quotidienne recommandée de RAVICTI est calculée en fonction de la surface corporelle et est comprise entre 4,5 ml/m<sup>2</sup>/jour et 11,2 ml/m<sup>2</sup>/jour (5,3 g/m<sup>2</sup>/jour à 12,4 g/m<sup>2</sup>/jour) ; elle doit prendre en compte les facteurs suivants :

La dose totale quotidienne doit être divisée en plusieurs prises équivalentes administrées lors chaque repas ou collation (p. ex. trois à six fois par jour). Chaque dose doit être arrondie au 0,1 ml supérieur le plus proche pour les patients âgés de moins de 2 ans et au 0,5 ml pour les patients âgés de 2 ans et plus.

*Dose initiale recommandée chez les patients n'ayant jamais pris de phénylbutyrate*

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/jour (9,4 g/m<sup>2</sup>/jour) chez les patients dont la surface corporelle est < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/jour (8 g/m<sup>2</sup>/jour) chez les patients dont la surface corporelle est ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

*Dose initiale chez les patients qui passent du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI*

Les patients qui passent du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI doivent recevoir la dose de RAVICTI contenant la même quantité d'acide butyrique. La conversion est la suivante :

- Dose totale quotidienne de RAVICTI (ml) = dose totale de phénylbutyrate de sodium en comprimé (g) x 0,86
- Dose totale quotidienne de RAVICTI (ml) = dose totale de phénylbutyrate de sodium en poudre (g) x 0,81

*Dose initiale chez les patients qui passent du phénylacétate de sodium/sodium benzoate injectable à RAVICTI*

Lorsqu'ils sont stables et que leur taux d'ammoniaque est contrôlé, les patients qui passent du phénylacétate de sodium/sodium benzoate par voie injectable à RAVICTI doivent recevoir une dose de RAVICTI se situant dans la partie supérieure de la fourchette thérapeutique (11,2 ml/m<sup>2</sup>/jour). Cette dose sera éventuellement augmentée en fonction des mesures du taux de l'ammoniaque plasmatique.

Pour les patients stabilisés sans autre hyperammoniémie, les modalités d'administration recommandées de 8,5 ml/m<sup>2</sup>/jour - 11,2 ml/m<sup>2</sup>/jour sur une période allant jusqu'à 24 heures sont :

- Étape 1 : 100 % de la dose de phénylacétate de sodium/sodium benzoate et de 50 % de RAVICTI pendant 4 à 8 heures ;
- Étape 2 : 50 % de la dose de phénylacétate de sodium/sodium benzoate et de 100 % de RAVICTI pendant 4 à 8 heures ;
- Étape 3 : arrêt du phénylacétate de sodium/sodium benzoate et poursuite avec la dose complète de RAVICTI en fonction de l'horaire d'alimentation pendant 4 à 8 heures.

Pour les données concernant les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques dans ce groupe d'âge, voir rubriques 5.1 et 5.2.

*Adaptation et surveillance posologique chez les adultes et les enfants*

La dose quotidienne doit être ajustée individuellement, en fonction de la capacité estimée du patient à synthétiser l'urée, le cas échéant, de la tolérance aux protéines et de l'apport alimentaire protéique quotidien nécessaire à la croissance et au développement. Les protéines alimentaires contiennent en poids environ 16 % d'azote. Dans la mesure où environ, 47 % de l'azote alimentaire sont excrétés sous forme de déchets et où environ 70 % de la dose administrée d'acide 4-phénylbutyrique (PBA) sera convertie en phénylacétylglutamine urinaire (U-PAGN), l'estimation de la dose initiale de phénylbutyrate de glycérol pour 24 heures est de 0,6 ml de phénylbutyrate de glycérol par gramme de protéine alimentaire ingérée par 24 heures, en supposant que tous les déchets azotés sont captés par le phénylbutyrate de glycérol et qu'ils sont excrétés sous forme de phénylacétylglutamine (PAGN).

*Adaptation sur la base du taux d'ammoniaque plasmatique*

Chez les patients âgés de 6 ans et plus, la dose de phénylbutyrate de glycérol doit être adaptée de manière à ce que le taux d'ammoniaque plasmatique à jeun soit inférieur à la moitié de la limite supérieure de la normale (LSN) Chez les nourrissons et les jeunes enfants (généralement moins de 6 ans), il est difficile d'obtenir les taux d'ammoniaque à jeun en raison de la fréquence des prises alimentaires, aussi, le premier taux d'ammoniaque du matin doit être maintenu sous la LSN.

#### *Adaptation sur la base de la phénylacétylglutamine urinaire*

Les mesures d'U-PAGN peuvent être utilisées pour guider l'ajustement posologique de phénylbutyrate de glycérol et évaluer l'observance. Chaque gramme d'U-PAGN excrété en 24 heures capte les déchets azotés générés par 1,4 gramme de protéines alimentaires. Si l'excrétion d'U-PAGN est insuffisante pour couvrir l'apport alimentaire quotidien en protéines et que le taux d'ammoniaque à jeun est supérieur à la moitié de la LSN recommandée, alors la dose de phénylbutyrate de glycérol doit être ajustée à la hausse. Cette modification de la dose est fonction de la quantité de protéines alimentaires qui n'a pas été absorbée, tel qu'indiqué par le taux d'U-PAGN pendant 24 h, et de la dose estimée de phénylbutyrate de glycérol nécessaire par gramme de protéines alimentaires ingéré.

Des concentrations ponctuelles d'U-PAGN inférieures aux taux suivants peuvent indiquer une mauvaise administration du médicament et/ou un défaut d'observance du traitement :

- 9 000 microgrammes (µg)/ml pour les patients de moins de 2 ans
- 7 000 microgrammes (µg)/ml pour les patients  $\geq 2$  ans dont la surface corporelle est  $\leq 1,3 \text{ m}^2$
- 5 000 microgrammes (µg)/ml pour les patients de  $\geq 2$  ans dont la surface corporelle est  $> 1,3 \text{ m}^2$

Si les concentrations ponctuelles d'U-PAGN descendent en dessous de ces taux, il faut évaluer l'observance du traitement et/ou l'efficacité de l'administration du médicament (p. ex., via une sonde alimentaire) et envisager d'augmenter la dose de phénylbutyrate de glycérol chez les patients observants, afin d'obtenir un contrôle optimal du taux d'ammoniaque (dans la limite normale chez les patients de moins de 2 ans et inférieur à la moitié de la LSN chez les patients à jeun plus âgés).

#### *Adaptation sur la base des taux plasmatiques de phénylacétate et de phénylacétylglutamine*

Des symptômes tels que vomissements, nausées, maux de tête, somnolence, confusion ou assoupissement survenant en l'absence d'un taux d'ammoniaque élevé ou d'une maladie intercurrente peuvent indiquer une toxicité de l'acide phénylacétique (PAA) (voir rubrique 4.4, toxicité de l'acide phénylacétique). Par conséquent, il peut être utile de mesurer les taux plasmatiques de PAA et de PAGN pour adapter la posologie. Le rapport entre les taux plasmatiques de PAA et de PAGN (mesurés l'un et l'autre en µg/ml) est généralement inférieur à 1 chez les patients ne présentant pas d'accumulation de PAA. Chez les patients dont le rapport PAA/PAGN dépasse 2,5, il est possible qu'une nouvelle augmentation de la dose de phénylbutyrate de glycérol n'augmente pas la formation de PAGN, même si les concentrations plasmatiques de PAA sont augmentées, à cause de la saturation de la réaction de conjugaison. Dans de tels cas, une augmentation de la fréquence d'administration peut abaisser le taux plasmatique de PAA et le rapport PAA/PAGN. Les taux d'ammoniaque doivent être étroitement surveillés quand on modifie la dose de phénylbutyrate de glycérol.

#### *Déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS) et en CITRINE (citrullinémie type 2)*

La sécurité et l'efficacité de RAVICTI pour le traitement de patients atteints de déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS) et en CITRINE (citrullinémie\_type 2) n'ont pas été établies.

#### *Population pédiatrique*

La posologie est la même pour les patients adultes et les patients pédiatriques.

#### Dose oubliée

Toute dose oubliée doit être prise dès que le patient a réalisé son oubli. Toutefois, si la prise suivante est prévue dans les 2 heures qui suivent pour les adultes, et dans les 30 minutes qui suivent pour les enfants, la dose oubliée ne doit pas être prise et le schéma habituel sera repris. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser une dose oubliée.

## Populations particulières

### Sujets âgés (65 ans et plus)

Les études cliniques sur RAVICTI n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse était différente de celle de sujets plus jeunes. En général, il convient de choisir avec prudence la dose pour un patient âgé. Habituellement la posologie initiale doit se situer dans la partie inférieure de la fourchette posologique pour tenir compte de la plus grande fréquence d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque diminuée et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

### Insuffisance hépatique

La conversion de PAA en PAGN se produisant au niveau hépatique, les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère peuvent avoir une capacité de conversion réduite et un taux plasmatique de PAA ainsi qu'un rapport PAA/PAGN plus élevés. Par conséquent, chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, il faut débiter le traitement à une posologie basse (4,5 ml/m<sup>2</sup>/jour) et poursuivre à la dose la plus faible nécessaire afin de contrôler les taux d'ammoniaque du patient. Un rapport PAA/PAGN dépassant 2,5 peut indiquer une saturation de la capacité de conversion du PAA en PAGN et la nécessité de réduire la dose et/ou d'augmenter la fréquence posologique. Le rapport plasmatique PAA/PAGN peut être utile pour surveiller la posologie. (Voir Rubrique 5.2).

### Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints de troubles du métabolisme de l'urée souffrant d'insuffisance rénale ; la sécurité du phénylbutyrate de glycérol chez des patients souffrant d'insuffisance rénale n'est pas connue. Il convient d'utiliser RAVICTI avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, il est préférable d'instaurer le traitement à la plus faible dose nécessaire pour contrôler les taux d'ammoniaque sanguin.

## Mode d'administration

Voie orale ou gastro-entérale.

RAVICTI doit être pris avec les repas et administré directement dans la bouche à l'aide d'une seringue pour administration orale. Il ne doit pas être ajouté ni mélangé au grand volume d'un autre liquide, en effet, le phénylbutyrate de glycérol étant plus lourd que l'eau l'administration risque d'être incomplète. Des études de compatibilité ont été réalisées (voir rubrique 4.5). RAVICTI peut être ajouté à une petite quantité de compote de pommes, de ketchup ou de purée de courges et doit être administré dans les 2 heures quand il est conservé à température ambiante (25° C). Le médicament peut être mélangé à des préparations diététiques (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree et Citrulline) et doit être administré dans les 2 heures s'il est conservé à 25° C, ou dans les 24 heures s'il est réfrigéré.

Il convient d'informer les patients que des seringues pour administration orale portant le marquage CE compatibles avec le connecteur intégré du flacon et d'une taille adaptée au volume d'administration prescrit peuvent être obtenues en pharmacie (voir rubrique 6.6).

Pour ouvrir le flacon de RAVICTI, pousser le bouchon vers le bas et le tourner vers la gauche. Insérer l'embout de la seringue pour administration orale dans le connecteur pour seringue et retourner le flacon avec la seringue pour administration orale toujours insérée. Remplir la seringue pour administration orale en tirant sur le piston jusqu'à ce que la seringue pour administration orale se remplisse de la quantité de médicament prescrite. Tapoter la seringue pour administration orale pour en retirer les bulles d'air, en s'assurant de l'avoir remplie avec la quantité correcte de liquide. Le liquide contenu dans la seringue pour administration orale peut être avalé directement à partir de la seringue ou administré en connectant la seringue pour administration orale à une sonde de gastrostomie ou à une sonde nasogastrique. La même seringue pour administration orale doit être utilisée pour toutes les doses de la même journée. Il est important de s'assurer que la seringue pour

administration orale reste propre et sèche entre les administrations. La seringue pour administration orale ne doit pas être rincée entre les prises quotidiennes, car la présence d'eau entraîne une dégradation du phénylbutyrate de glycérol. Le flacon doit être hermétiquement refermé après emploi. Après la dernière dose de la journée, la seringue pour administration orale doit être jetée. La seringue orale doit être jetée après la dernière dose de la journée.

Chez les patients ne pouvant prendre le médicament par voie orale, RAVICTI peut être administré au moyen d'une sonde nasogastrique en silicone ou d'une sonde de gastrostomie, de qualité médicale et portant le marquage CE.

Pour des informations supplémentaires concernant le mode d'administration et les études de compatibilité ainsi que sur la stabilité en cours d'utilisation, veuillez consulter la rubrique 6.6.

#### Préparation pour l'administration au moyen d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie :

Des études *in vitro* évaluant le pourcentage de récupération de la dose totale administrée au moyen d'une sonde nasogastrique, naso-duodénale ou de gastrostomie ont démontré que le pourcentage de la dose récupérée était > 99 % pour des doses  $\geq 1$  ml et de 70 % pour une dose de 0,5 ml. RAVICTI doit être administré par voie orale chez tous les patients pouvant avaler des liquides même ceux portant une sonde nasogastrique et/ou de gastrostomie. Cependant, pour les patients incapables d'avaler des liquides, il est possible d'utiliser une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie pour administrer RAVICTI comme suit :

- Utiliser une seringue pour administration orale pour retirer du flacon la dose prescrite de RAVICTI.
- Connecter l'embout de la seringue pour administration orale sur l'embout de la sonde de gastrostomie/nasogastrique.
- Actionner le piston de la seringue orale pour administrer RAVICTI dans la sonde.
- Utiliser 10 ml d'eau ou de solution nutritive pour rincer la sonde une seule fois et laisser s'écouler le liquide de rinçage après l'administration.

Il n'est pas recommandé d'administrer une dose égale ou inférieure à 0,5 ml au moyen de sondes nasogastriques, naso-duodénales ou de gastrostomie, compte tenu du faible taux de récupération de la dose de médicament.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active.
- Traitement de l'hyperammoniémie aiguë.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Même sous traitement par phénylbutyrate de glycérol, une hyperammoniémie aiguë avec encéphalopathie hyperammonémique peut survenir chez un certain nombre de patients.

#### Absorption réduite du phénylbutyrate en cas d'insuffisance pancréatique ou de malabsorption intestinale

Des enzymes pancréatiques exocrines hydrolysent le phénylbutyrate de glycérol dans l'intestin grêle, séparant le fragment actif – le phénylbutyrate – du glycérol. Ce processus permet l'absorption du phénylbutyrate dans la circulation. De faibles taux ou l'absence d'enzymes pancréatiques, ou l'existence d'une maladie intestinale à l'origine d'une malabsorption des graisses, peuvent entraîner une diminution ou une inhibition totale de la digestion du phénylbutyrate de glycérol et/ou de l'absorption du phénylbutyrate, avec pour conséquence une diminution du contrôle de l'ammoniaque plasmatique. Les taux d'ammoniaque doivent être étroitement surveillés chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique ou souffrant de malabsorption intestinale.

## Neurotoxicité

Des manifestations cliniques réversibles suggestives d'une neurotoxicité (ex., nausées, vomissements, somnolence) ont été rapportées avec des taux de phénylacétate allant de 499 à 1 285 µg/ml chez des patients cancéreux ayant reçu du PAA par voie intraveineuse. Bien que de telles observations n'aient été rapportées dans les essais cliniques chez des patients souffrant d'UCD, des taux élevés de PAA doivent être suspectés chez les patients (en particulier chez les enfants âgés < 2 mois) présentant une somnolence, une confusion, des nausées et une léthargie inexplicables avec des taux d'ammoniaque normaux ou faibles.

En cas de survenue de symptômes du type vomissements, nausées, céphalées, somnolence, confusion ou léthargie en l'absence d'élévation du taux d'ammoniaque ou d'autres maladies intercurrentes, les taux de PAA plasmatiques ainsi que le rapport des taux de PAA/PAGN plasmatiques doivent être mesurés et une diminution de la dose de phénylbutyrate de glycérol ou une augmentation de la fréquence des doses doit être envisagée si le taux de PAA dépasse 500 µg/ml, et le rapport des taux de PAA/PAGN plasmatiques dépasse 2,5.

## Surveillance et analyses de laboratoire

La dose quotidienne doit être ajustée individuellement, en fonction de l'estimation de la capacité estimée du patient à synthétiser de l'urée, le cas échéant, du profil en acides aminés, de la tolérance aux protéines et de l'apport alimentaire quotidien en protéines nécessaire pour favoriser la croissance et le développement. Une supplémentation par des formulations contenant des acides aminés peut être nécessaire afin de maintenir les concentrations en acides aminés essentiels et en acides aminés à chaîne ramifiée à des valeurs normales. D'autres ajustements peuvent être réalisés d'après le contrôle des taux d'ammoniaque plasmatiques, de glutamine, d'U-PAGN et/ou des taux de PAA et de PAGN plasmatiques ainsi que du rapport PAA/PAGN plasmatique (voir rubrique 4.2).

## Influence potentielle d'autres médicaments sur les taux d'ammoniaque

### Corticostéroïdes

L'utilisation de corticostéroïdes peut entraîner une dégradation des protéines de l'organisme et une augmentation des taux d'ammoniaque plasmatiques. Les taux d'ammoniaque doivent être étroitement surveillés en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et de phénylbutyrate de glycérol.

### Acide valproïque et halopéridol

L'halopéridol et l'acide valproïque peuvent induire une hyperammoniémie. Les taux d'ammoniaque doivent être étroitement surveillés si l'utilisation de l'acide valproïque ou de l'halopéridol est nécessaire chez des patients atteints d'UCD.

### Probenécide

Le probénécide peut inhiber l'excrétion rénale des métabolites du phénylbutyrate de glycérol, dont la PAGN.

## Femmes en âge de procréer/contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces (voir rubrique 4.6).

## Grossesse

RAVICTI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception sauf si la situation clinique de la femme nécessite un traitement par phénylbutyrate de glycérol, voir rubrique 4.6.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'utilisation concomitante de médicaments connus comme étant des inhibiteurs de la lipase, doit être envisagée avec précaution compte tenu du fait que le phénylbutyrate de glycérol est hydrolysé par la lipase digestive en acide phénylbutyrique et en glycérol. Cette utilisation peut être associée à un risque accru d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la lipase et avec la lipase contenue dans les enzymothérapies de substitution pancréatiques.

Un effet potentiel sur les isozymes du CYP2D6 ne peut être exclu et la prudence est recommandée chez les patients recevant des médicaments qui sont des substrats du CYP2D6.

Le phénylbutyrate de glycérol et/ou ses métabolites, le PAA et le PBA, se sont révélés comme étant de faibles inducteurs enzymatiques du CYP3A4 *in vivo*. L'exposition au phénylbutyrate de glycérol *in vivo* a entraîné une diminution de l'exposition systémique au midazolam d'environ 32 % et une augmentation de l'exposition au métabolite 1-hydroxy du midazolam, suggérant que l'administration de phénylbutyrate de glycérol à l'équilibre stationnaire provoque une induction du CYP3A4. Il existe un potentiel d'interaction entre le phénylbutyrate de glycérol en tant qu'inducteur du CYP3A4 et les produits dont le métabolisme passe essentiellement par la voie du CYP3A4. Par conséquent, les effets thérapeutiques et/ou les taux de métabolites de médicaments, notamment de certains contraceptifs oraux, qui sont des substrats de cet enzyme, peuvent être diminués et leurs effets peuvent ne pas être pleinement assurés à la suite de l'administration concomitante de phénylbutyrate de glycérol.

D'autres médicaments tels que les corticostéroïdes, l'acide valproïque, l'halopéridol et le probénécide, peuvent potentiellement avoir une influence sur les taux d'ammoniaque, voir rubrique 4.4.

Les effets du phénylbutyrate de glycérol sur l'isoenzyme (CYP) 2C9 du cytochrome P450 et le potentiel d'interaction avec le célécoxib ont été étudiés chez l'Homme sans qu'aucun signe d'interaction n'ait été observé.

Les effets du phénylbutyrate de glycérol sur les autres isozymes du CYP n'ont pas été étudiés chez l'Homme et ne peuvent être exclus.

Des études de compatibilité ont démontré la stabilité physico-chimique du phénylbutyrate de glycérol lorsqu'il est utilisé avec les aliments et compléments nutritionnels suivants : compote de pomme, ketchup, purée de courges et cinq préparations diététiques (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree et Citrulline) consommées habituellement par des patients atteints d'UCD (voir rubrique 4.2).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer/contraception masculine et féminine

L'utilisation de RAVICTI chez les femmes en âge de procréer doit être accompagnée d'une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.4).

##### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation du phénylbutyrate de glycérol chez la femme enceinte.

Le phénylbutyrate de glycérol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par phénylbutyrate de glycérol (voir rubrique 4.4).

##### Allaitement



On ne sait pas si le phénylbutyrate de glycérol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le phénylbutyrate de glycérol en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Le phénylbutyrate de glycérol n'a pas d'effet sur la fertilité ou sur la fonction reproductive chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données sur la fertilité humaine.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

RAVICTI peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En effet, le traitement par phénylbutyrate de glycérol est susceptible de provoquer des sensations vertigineuses ou des céphalées (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ni d'utiliser de machines lorsqu'ils présentent ces effets indésirables.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'exposition au médicament chez 114 patients atteints d'UCD (65 adultes et 49 enfants d'âge compris entre 2 mois et 17 ans) présentant des déficits en CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, ou HHH dans le cadre de 4 études cliniques à court terme et 3 études cliniques à long terme au cours desquelles 90 patients ont suivi le traitement pendant la durée complète de l'étude, sur une période de 12 mois (médiane de la durée d'exposition = 51 semaines).

Au début du traitement, des douleurs abdominales, nausées, diarrhée et/ou céphalées peuvent se manifester ; ces réactions disparaissent généralement en quelques jours même si le traitement est poursuivi. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>5 %) au cours du traitement par phénylbutyrate de glycérol étaient des diarrhées, flatulences et céphalées (8,8 % chacun) ; une diminution de l'appétit (7,0 %) ; des vomissements (6,1 %) ; et de la fatigue, des nausées et une odeur anormale de la peau (5,3 % chacun).

D'autres effets indésirables ont été évalués dans une étude clinique incluant 16 patients atteints d'UCD âgés de moins de 2 mois. L'exposition médiane était de 10 mois (fourchette comprise entre 2 et 20 mois).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tout effet indésirable rapporté chez un patient correspondait au critère « peu fréquent ». Compte tenu de la rareté de l'UCD et de la faible taille de la population enregistrée dans la base de données de sécurité pour ce médicament (N = 114), les effets indésirables de fréquences « rare » et « très rare » ne sont pas connus.

**Tableau 1.** Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection virale gastro-intestinale

Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit
	Peu fréquent	Hypoalbuminémie, hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Aversion alimentaire, humeur dépressive
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées, tremblement
	Peu fréquent	Dysgueusie, léthargie, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, trouble de la parole
	Peu fréquent	État confusionnel
Affections cardiaques	Peu fréquent	Arythmie ventriculaire
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dysphonie, épistaxis, congestion nasale, douleur oro-pharyngée, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Flatulence, diarrhée, vomissements, nausée, douleur abdominale, dyspepsie, distension abdominale, constipation, gêne buccale, efforts de vomissement
	Peu fréquent	Gêne abdominale, fèces anormales, sécheresse buccale, éructation, défécation impérieuse, douleur abdominale haute et/ou basse, défécation douloureuse, stéatorrhée, stomatite
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Douleur de la vésicule biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Odeur anormale de la peau, acné
	Peu fréquent	Alopécie, hyperhidrose, éruption prurigineuse
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Dorsalgie, tuméfaction articulaire, spasme musculaire, extrémités douloureuses, fasciite plantaire
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Vessie douloureuse
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Métrorragies
	Peu fréquent	Aménorrhée, menstruations irrégulières
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, œdème périphérique
	Peu fréquent	Faim, fièvre
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation du trou anionique, diminution de la numération lymphocytaire, diminution de la vitamine D
	Peu fréquent	Augmentation du potassium sanguin, augmentation des triglycérides sanguins, électrocardiogramme anormal, augmentation des lipoprotéines de basse densité (LDL), allongement du temps de prothrombine, augmentation de la numération des globules blancs, gain de

	poids, perte de poids
--	-----------------------

### Population pédiatrique

Les effets indésirables plus souvent rapportés dans la population pédiatrique que chez les patients adultes au cours d'un traitement à long terme par phénylbutyrate de glycérol, comprenaient des douleurs abdominales hautes (3 patients pédiatriques sur 49 [6,1 %] versus 1 patient adulte sur 51 [2,0 %] et une augmentation du trou anionique (2 patients pédiatriques sur 49 [4,1 %] versus 0 patient adulte sur 51 [0 %]).

Dans une autre étude clinique à long terme (24 mois), non contrôlée, ouverte, la sécurité de RAVICTI a été évaluée chez 16 patients atteints d'UCD âgés de moins de 2 mois et chez 10 patients pédiatriques atteints d'UCD âgés de 2 mois à moins de 2 ans. L'exposition médiane était de 10 mois (fourchette comprise entre 2 et 20 mois) et l'exposition médiane dans le groupe des patients âgés de 2 mois à moins de 2 ans était de 9 mois (fourchette comprise entre 0,2 et 20,3 mois). Les effets indésirables sont résumés ci-dessous.

**Tableau 2.** Liste des effets indésirables chez les patients âgés de moins de 2 mois

<b>Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel</b>	<b>Total (N=16)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>2 (12,5 %)</b>
Anémie	1 (6,3 %)
Thrombocytose	1 (6,3 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>1 (6,3%)</b>
Hypophagie	1 (6,3%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>3 (18,8 %)</b>
Diarrhée,	2 (12,5 %)
Constipation	1 (6,3 %)
Flatulences	1 (6,3 %)
Reflux gastro-œsophagien	1 (6,3 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>3 (18,8%)</b>
Rash	3 (18,8%)
<b>Investigations</b>	<b>4 (25 %)</b>
Diminution du taux d'acide aminés	1 (6,3 %)
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	1 (6,3 %)
Augmentation des enzymes hépatiques	1 (6,3 %)
Augmentation des transaminases	1 (6,3 %)

**Tableau 3.** Liste des effets indésirables chez les patients âgés de 2 mois à moins de 2 ans

<b>Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel</b>	<b>Total (N=10)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>2 (20 %)</b>
Constipation	1 (10 %)
Diarrhée	1 (10 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>2 (20 %)</b>
Eczéma	1 (10 %)
Striures unguéales	1 (10 %)
Rash	1 (10 %)

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Le PAA, qui est le métabolite actif du phénylbutyrate de glycérol, est associé à des signes et symptômes de neurotoxicité (voir rubrique 4.4) et pourrait s'accumuler chez les patients présentant un surdosage. En cas de surdosage, l'administration du médicament doit être arrêtée et il convient de surveiller tout signe ou symptôme d'effets indésirables chez le patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits pour le tube digestif et le métabolisme, produits divers pour le système digestif et le métabolisme, Code ATC : A16AX09

#### Mécanisme d'action

Le phénylbutyrate de glycérol est un composé qui se lie à l'azote. C'est un triglycéride contenant 3 molécules de PBA liées à un squelette de glycérol.

Les UCD sont des déficits congénitaux en enzymes ou transporteurs nécessaires à la synthèse de l'urée à partir de l'ammoniaque ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). L'absence de ces enzymes ou transporteurs conduit à l'accumulation de taux toxiques d'ammoniaque dans le sang ou dans le cerveau chez les patients affectés. Le phénylbutyrate de glycérol est hydrolysé par des lipases pancréatiques pour donner du PBA, lequel est transformé par bêta-oxydation en PAA, le fragment actif du phénylbutyrate de glycérol. Le PAA se conjugue à la glutamine (qui contient 2 molécules d'azote) par acétylation dans le foie et les reins, pour former la PAGN qui est excrétée par les reins. Sur une base moléculaire, la PAGN, comme l'urée, contient 2 moles d'azote et fournit une voie alternative pour l'excrétion des déchets azotés.

#### Effets pharmacodynamiques

##### Effets pharmacologiques

Dans l'analyse groupée des études dans lesquelles les patients passaient d'un traitement avec le phénylbutyrate de sodium à un traitement avec le phénylbutyrate de glycérol, l' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$  de l'ammoniaque était de 774,11 et de 991,19 [ $(\mu\text{mol/l}) \cdot \text{heure}$ ] avec le phénylbutyrate de glycérol et avec le phénylbutyrate de sodium, respectivement ( $n = 80$ , ratio des moyennes géométriques 0,84 ; intervalles de confiance 95 % 0,740 ; 0,949).

##### Électrophysiologie cardiaque

L'effet de doses multiples de phénylbutyrate de glycérol (13,2 g/jour et 19,8 g/jour, soit environ 69 % et 104 % de la dose maximale quotidienne recommandée) sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée, randomisée, à quatre bras de traitement, versus placebo et contrôle positif (moxiflacine 400 mg), menée chez 57 sujets sains. La borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour le plus long QTc ajusté en fonction du placebo, corrigé par rapport à la référence, selon une méthode de correction individuelle (QTcI) pour le phénylbutyrate de glycérol, était inférieure à 10 ms, montrant que le phénylbutyrate de glycérol n'a pas d'effet sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc. La sensibilité de l'analyse a été confirmée par l'allongement significatif de l'intervalle QTc obtenu avec le contrôle positif, la moxifloxacine.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### Études cliniques chez les patients adultes atteints d'UCD

*Étude de non-infériorité en cross-over, en aveugle, contrôlée par médicament actif, de 4 semaines (Étude 1)*

Une étude de non-infériorité en crossover, en double aveugle, versus médicament actif (Étude 1) a comparé des doses équivalentes de phénylbutyrate de glycérol et de phénylbutyrate de sodium en

évaluant les taux d'ammoniaque veineux sur 24 heures chez des patients atteints d'UCD qui étaient traités par phénylbutyrate de sodium pour contrôler leur UCD avant d'être inclus.

Les patients devaient avoir un diagnostic d'UCD objectivé par un déficit en CPS, OTC ou ASS, et par des tests enzymatiques, biochimiques ou génétiques. Les patients ne devaient présenter aucun signe clinique d'hyperammoniémie à l'entrée dans l'étude et ne devaient pas être traités par des médicaments connus pour augmenter les taux d'ammoniaque (p. ex. le valproate), pour augmenter le catabolisme des protéines (p. ex. des corticostéroïdes) ou pour affecter de manière significative la clairance rénale (p. ex. le probénécide).

Le phénylbutyrate de glycérol était non inférieur au phénylbutyrate de sodium en ce qui concerne l'ASC sur 24 heures de l'ammoniaque. Quarante-quatre patients ont été évalués dans cette analyse. Les ASC moyennes pendant 24 heures de l'ammoniaque veineux pendant l'administration en régime stationnaire étaient de 866  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{heure}$  et de 977  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{heure}$  respectivement avec le phénylbutyrate de glycérol et avec le phénylbutyrate de sodium, ( $n = 44$ , ratio des moyennes géométriques 0,91 ; intervalles de confiance à 95 % 0,799 ; 1,034).

En cohérence avec le taux d'ammoniaque plasmatique, les taux sanguins de glutamine étaient inférieurs pendant le traitement par le phénylbutyrate de glycérol comparativement au phénylbutyrate de sodium dans chaque bras de l'étude en cross over (diminution de  $44,3 \pm 154,43 \mu\text{mol/l}$  après le phénylbutyrate de glycérol par rapport au NaPBA ;  $p = 0,064$ , test de Student pour échantillons appariés ;  $p = 0,048$ , test de Wilcoxon pour observations appariées).

#### Étude d'extension en ouvert non contrôlée chez des adultes

Une étude de long terme (12 mois), non contrôlée, en ouvert (Étude 2) a été menée pour évaluer de façon mensuelle le contrôle des taux d'ammoniaque et les crises d'hyperammoniémie sur une période de 12 mois. Un total de 51 adultes atteints de déficits en CPS, OTC, ASS, ASL, ARG et HHH ont été recrutés dans l'étude ; à l'exception de 6 d'entre eux, tous étaient passés d'un traitement avec le phénylbutyrate de sodium à un traitement avec des doses équivalentes de phénylbutyrate de glycérol. Les taux d'ammoniaque veineux étaient surveillés sur une base mensuelle. Les taux moyens d'ammoniaque veineux à jeun chez les adultes dans l'Étude 2 étaient dans les limites normales pendant le traitement à long terme avec le phénylbutyrate de glycérol (intervalle : 6-30  $\mu\text{mol/l}$ ). Sur les 51 adultes participant à l'Étude 2, 7 patients (14 %) ont présenté au total 10 crises d'hyperammoniémie pendant leur traitement avec le phénylbutyrate de glycérol, comparativement à 9 patients (18 %) qui avaient présenté en tout 15 crises dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude, lorsqu'ils étaient traités avec le phénylbutyrate de sodium.

#### Population pédiatrique

##### Études cliniques chez les patients pédiatriques atteints d'UCD

L'efficacité du phénylbutyrate de glycérol chez des patients pédiatriques âgés de 2 mois à 17 ans atteints de déficits en OTC, ASS, ASL et ARG a été évaluée dans 2 études à séquence fixée, en ouvert, durant lesquelles les patients passaient d'un traitement par phénylbutyrate de sodium à un traitement par une dose équivalente de phénylbutyrate de glycérol (Études 3 et 4). L'Étude 3 durait 14 jours et l'Étude 4 durait 10 jours.

Le phénylbutyrate de glycérol s'est révélé être non inférieur au phénylbutyrate de sodium sur le contrôle de l'ammoniaque, dans les 2 études pédiatriques. Dans l'analyse poolée des études à court terme menées chez les enfants (Étude 3 et Étude 4), les taux d'ammoniaque plasmatique étaient significativement inférieurs après le passage au traitement par le phénylbutyrate de glycérol ; l'ASC<sub>0-24h</sub> de l'ammoniaque était de 626,79 et de 871,72 [ $(\mu\text{mol/l})\cdot\text{heure}$ ] pendant le traitement avec le phénylbutyrate de glycérol et le phénylbutyrate de sodium, respectivement ( $n = 26$ , ratio des moyennes géométriques 0,79 ; intervalles de confiance à 95 % 0,647 ; 0,955).

Les taux moyens de glutamine étaient aussi non significativement inférieurs, , après le traitement avec le phénylbutyrate de glycérol par rapport au traitement par phénylbutyrate de sodium, de  $-45,2 \pm 142,94 \mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,135$ , test de Student pour échantillons appariés ;  $p = 0,114$ , test de Wilcoxon pour observations appariées).

### Études d'extension en ouvert, non contrôlées chez des patients pédiatriques

Des études à long terme (12 mois) non contrôlées, en ouvert ont été menées pour évaluer de façon mensuelle le contrôle de l'ammoniaque et des crises d'hyperammoniémie sur une période de 12 mois dans trois études (l'Étude 2, qui a aussi recruté des adultes, et les Études d'extension 3 et 4). Au total, 49 enfants âgés de 2 mois à 17 ans, atteints de déficits en OTC, ASS, ASL et ARG ont été recrutés, dont tous sauf 1 étaient passés du phénylbutyrate de sodium au phénylbutyrate de glycérol. Les taux moyens d'ammoniaque veineux étaient dans les limites normales pendant le traitement à long terme avec le phénylbutyrate de glycérol (intervalle : 17-25  $\mu\text{mol/l}$ ). Sur les 49 patients pédiatriques qui ont participé à ces études d'extension, 12 patients (25 %) ont déclaré en tout 17 crises d'hyperammoniémie pendant leur traitement avec le phénylbutyrate de glycérol, comparativement à 38 crises déclarées chez 21 patients (43 %) dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude, alors qu'ils étaient traités avec le phénylbutyrate de sodium.

Une étude en ouvert à long terme (l'Étude 5) a été menée pour évaluer le contrôle du taux d'ammoniaque plasmatique chez des patients pédiatriques atteints d'UCD. Au total, 45 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans, atteints d'UCD et ayant terminé l'Étude 2 et les phases d'extension de sécurité des Études 3 et 4, ont été recrutés. La durée de participation à l'étude était comprise entre 0,2 et 5,9 ans. Les le taux d'ammoniaque plasmatiques ont été surveillés tous les 6 mois au minimum. Chez les patients pédiatriques de l'Étude 5, les valeurs moyennes d'ammoniaque plasmatiques étaient dans les limites de la normale pendant le traitement à long terme (24 mois) par le phénylbutyrate de glycérol (intervalle : 15-25  $\mu\text{mol/l}$ ). Sur les 45 patients pédiatriques qui ont participé au traitement en ouvert avec le phénylbutyrate de glycérol, 11 patients (24 %) ont déclaré en tout 22 crises d'hyperammoniémie.

Dans une autre étude clinique à long terme (24 mois), non contrôlée, en ouvert, la sécurité de RAVICTI a été évaluée chez 16 patients atteints d'UCD âgés de moins de 2 mois et chez 10 patients atteints d'UCD âgés de 2 mois à moins de 2 ans.

### Étude chez les enfants âgés de moins de 2 mois

Au total, 16 patients pédiatriques atteints d'UCD et âgés de moins de 2 mois ont participé à une étude à long terme (24 mois) non contrôlée, en ouvert, parmi lesquels 10 patients passaient du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI. Trois patients étaient naïfs de traitement et trois autres patients ont progressivement abandonné le sodium benzoate et le phénylacétate de sodium en perfusion pour passer à RAVICTI. Tous les patients sont passés avec succès à RAVICTI sur de 3 jours. Une transition réalisée avec succès était définie comme l'absence de signes et de symptômes d'une hyperammoniémie et un taux d'ammoniaque veineux inférieur à 100  $\mu\text{mol/l}$ . Les valeurs moyennes normalisées d'ammoniaque veineux chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans se situaient dans les limites de la normale pendant le traitement à long terme par phénylbutyrate de glycérol (compris entre 35 et 94  $\mu\text{mol/l}$ ).

Une hyperammoniémie a été rapportée chez 5 (50 %) sujets âgés <1 mois (tous les cas étaient graves mais non fatals) et chez 1 sujet (16,7 %) âgé entre 1 et 2 mois (cas non grave), ce qui est cohérent avec le fait que les formes les plus graves sont diagnostiquées pendant la période néonatale. Chez 4 des 5 sujets âgés <1 mois, les facteurs de risque possibles incluaient les infections, les crises d'hyperammoniémie à la baseline et la non administration d'une dose. Aucun élément déclencheur ni aucune dose oubliée n'a été rapporté pour les 2 autres sujets (1 âgé < 1 mois, 1 âgé entre 1 et 2 mois). Un ajustement posologique a été réalisé chez 3 sujets âgés < 1 mois.

### Étude chez les enfants âgés de 2 mois à moins de 2 ans

Au total, 10 patients pédiatriques atteints d'UCD et âgés de 2 mois à moins de 2 ans ont participé à une étude à long terme (24 mois) non contrôlée, en ouvert, parmi lesquels 6 patients passaient du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI et 1 patient passait du phénylbutyrate de sodium et sodium benzoate à RAVICTI. Deux patients étaient naïfs de traitement et un autre patient a progressivement abandonné le sodium benzoate et le phénylacétate de sodium en perfusion pour passer à RAVICTI.

Neuf patients sont passés avec succès à RAVICTI en l'espace de 4 jours suivis de 3 jours d'observation, soit un total de 7 jours. Une transition réalisée avec succès était définie comme l'absence de signes et de symptômes d'une hyperammoniémie et un taux d'ammoniaque veineux inférieur à 100  $\mu\text{mol/l}$ . Un patient a présenté une hyperammoniémie au jour 3 de l'administration ainsi que des complications chirurgicales (perforation intestinale et péritonite) avec pose d'une sonde jéjunale au jour 4. Ce patient a développé une crise d'hyperammoniémie au jour 6 et est ensuite décédé d'une septicémie due à une péritonite non liée au médicament. Deux patients ont présenté, au jour 7, des taux d'ammoniaque de 150  $\mu\text{mol/l}$  et 11  $\mu\text{mol/l}$  respectivement sans signes ou de symptômes d'hyperammoniémie.

Trois patients ont présenté au total 7 crises d'hyperammoniémie définies comme étant la présence de signes et de symptômes correspondant à une hyperammoniémie (tels que vomissements fréquents, nausées, maux de tête, léthargie, irritabilité, combativité et/ou somnolence) associés à un taux d'ammoniaque veineux élevé et nécessitant une intervention médicale. Les crises d'hyperammoniémie étaient déclenchées par des vomissements, une infection de voies respiratoires supérieures, une gastro-entérite, une diminution de la prise de poids ou n'étaient associées à aucun événement déclencheur (3 événements). Un patient a présenté un taux d'ammoniaque veineux dépassant 100  $\mu\text{mol/l}$  qui n'était pas associé à une crise d'hyperammoniémie.

Les EI sont résumés à la rubrique 4.8.

Il est improbable que les troubles neurologiques préexistants soient réversibles suite au traitement, et la détérioration neurologique peut même s'accroître chez certains patients.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

RAVICTI est une pro-drogue du PBA. Après l'ingestion par voie orale, le PBA est détaché de son squelette glycérol dans le tractus gastro intestinal par les lipases pancréatiques. Le PBA, dérivé du phénylbutyrate de glycérol, est ensuite transformé en PAA par  $\beta$ -oxydation.

Chez des sujets adultes sains à jeun après administration d'une dose orale unique de 2,9 ml/m<sup>2</sup> de phénylbutyrate de glycérol, les pics plasmatiques des concentrations en PBA, PAA et PAGN ont été atteints au bout de 2 h, 4 h et 4 h, respectivement. Après l'administration d'une dose unique de phénylbutyrate de glycérol, les concentrations plasmatiques de PBA étaient détectables chez 15 des 22 lors du premier dosage post-administration (0,25 h). Les concentrations maximales moyennes ( $C_{\text{max}}$ ) de PBA, PAA et PAGN étaient de 37,0  $\mu\text{g/ml}$ , 14,9  $\mu\text{g/ml}$  et 30,2  $\mu\text{g/ml}$ , respectivement. Chez les sujets sains le phénylbutyrate de glycérol n'a pas été détecté dans le plasma.

Chez les sujets sains, l'exposition systémique au PAA, au PBA et à la PAGN était dose-dépendante. Après la prise de 4 ml de phénylbutyrate de glycérol pendant 3 jours (3 fois par jour), la  $C_{\text{max}}$  et l'ASC moyennes étaient de 66  $\mu\text{g/ml}$  et 930  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pour le PBA et de 28  $\mu\text{g/ml}$  et 942  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pour le PAA, respectivement. Dans la même étude, après la prise de 6 ml de phénylbutyrate de glycérol pendant 3 jours, la  $C_{\text{max}}$  et l'ASC moyennes étaient de 100  $\mu\text{g/ml}$  et 1 400  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pour le PBA et de 65  $\mu\text{g/ml}$  et de 2 064  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pour le PAA, respectivement.

Chez les patients adultes atteints d'UCD recevant des doses multiples de phénylbutyrate de glycérol, les concentrations plasmatiques maximales à l'équilibre ( $C_{\text{max ss}}$ ) de PBA, PAA et PAGN ont été atteintes 8 h, 12 h et 10 h, , après la première dose de la journée. Le phénylbutyrate de glycérol sous sa forme inchangée n'était pas détectable dans le plasma des patients atteints d'UCD.

La modélisation de pharmacocinétique de population et les simulations de doses suggèrent que le PBA passe dans la circulation 70 à 75 % plus lentement lorsqu'il est administré par voie orale sous forme de phénylbutyrate de glycérol plutôt que sous forme de phénylbutyrate de sodium, et indique en outre que la surface corporelle est la covariable la plus importante pour expliquer la variabilité de la clairance du PAA.

## Distribution

*In vitro*, la proportion de liaison aux protéines plasmatiques humaines pour les métabolites marqués au  $^{14}\text{C}$  était comprise entre 80,6 % et 98,0 % pour le PBA (de 1 à 250  $\mu\text{g/ml}$ ), et entre 37,1 % et 65,6 % pour le PAA (de 5 à 500  $\mu\text{g/ml}$ ). La proportion de liaison aux protéines pour la PAGN était comprise entre 7 % et 12 % et aucun effet de la concentration n'a été observé.

## Biotransformation

Après administration orale, les lipases pancréatiques hydrolysent le phénylbutyrate de glycérol et libèrent le PBA. Le PBA subit une  $\beta$ -oxydation en PAA, qui est conjugué à de la glutamine au niveau hépatique et rénal, par l'enzyme phénylacétyl-CoA : L-glutamine- N-acétyltransférase, pour former la PAGN. La PAGN est ensuite éliminée dans l'urine.

L'augmentation du rapport PAA/PAGN dans le plasma avec la dose et la sévérité de l'insuffisance hépatique indique une saturation de la réaction de conjugaison entre le PAA et la glutamine pour former la PAGN.

Chez des sujets sains, après l'administration de doses de 4 ml, 6 ml et 9 ml 3 fois par jour, le rapport entre les  $\text{ASC}_{0-23\text{ h}}$  moyennes de PAA et de PAGN était de 1, 1,25 et 1,6 respectivement. Dans une étude distincte, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (Child-Pugh B et C), les rapports entre les  $\text{ASC}_{0-23\text{ h}}$  moyennes de PAA et de PAGN chez les patients recevant des doses de 6 ml et 9 ml deux fois par jour étaient comprises entre 0,96 et 1,28, tandis que chez les patients recevant des doses de 9 ml deux fois par jour, ils variaient entre 1,18 et 3,19.

Dans des études *in vitro*, l'activité spécifique des lipases pour le phénylbutyrate de glycérol était dans l'ordre décroissant suivant : la triglycéride lipase pancréatique, la carboxyl ester lipase et la protéine 2 reliée à la lipase pancréatique. De plus, *in vitro* le phénylbutyrate de glycérol était hydrolysé par des estérases plasmatiques humaines. Dans ces études *in vitro*, une disparition complète du phénylbutyrate de glycérol n'a pas conduit à la formation d'une quantité molaire de PBA équivalente, suggérant la formation de métabolites mono- ou di-esters. La formation de ces mono- ou di-esters n'a pas été étudiée chez l'Homme.

## Élimination

Le pourcentage moyen (É.-T.) de PBA administré qui est éliminé sous forme de PAGN était d'environ 68,9 % (17,2) chez les adultes et de 66,4 % (23,9) en régime stationnaire chez les patients pédiatriques atteints d'UCD. Le PAA et le PBA représentaient des métabolites urinaires mineurs, représentant chacun moins de 1 % de la dose de PBA administrée.

## Populations particulières

### Insuffisance hépatique

Dans une étude menée chez des patients atteints de cirrhose décompensée et d'encéphalopathie hépatique (Child-Pugh B et C), la  $\text{C}_{\text{max}}$  moyenne du PAA après l'administration quotidienne de 6 ml de phénylbutyrate de glycérol deux fois par jour était de 144  $\mu\text{g/ml}$  (intervalle : 14-358  $\mu\text{g/ml}$ ), Après l'administration quotidienne de 9 ml de phénylbutyrate de glycérol deux fois par jour, la  $\text{C}_{\text{max}}$  moyenne du PAA était de 292  $\mu\text{g/ml}$  (intervalle : 57-655  $\mu\text{g/ml}$ ). Le rapport des valeurs moyennes PAA/PAGN chez les patients recevant 6 ml deux fois par jour variait entre 0,96 et 1,28, tandis que chez les patients recevant 9 ml deux fois par jour, il variait entre 1,18 et 3,19. Après administrations de doses multiples, une concentration de PAA > 200  $\mu\text{g/ml}$  était associée à un rapport des concentrations plasmatiques PAA/PAGN supérieur à 2,5.

L'ensemble de ces observations indique que la conversion de PAA en PAGN peut être déficiente chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère et qu'un rapport des concentrations plasmatiques PAA/PAGN > 2,5 identifie des patients à risque d'avoir des taux de PAA plus élevés.



### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du phénylbutyrate de glycérol chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, y compris chez ceux qui ont une atteinte rénale terminale ou ceux qui sont hémodialisés, n'a pas été étudiée.

### Sexe

Chez des volontaires adultes sains, un effet lié au sexe a été identifié pour tous les métabolites : pour un même niveau de dose, les concentrations plasmatiques de tous les métabolites étaient généralement plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Chez les femmes volontaires sains, après administration de 4 ml et de 6 ml 3 fois par jour pendant 3 jours, la  $C_{\max}$  moyenne de PAA était plus élevée de 51 % et de 120 % que chez les hommes. L'ASC<sub>0-23h</sub> moyenne normalisée par rapport à la dose du PAA était plus élevée de 108 % chez les femmes que chez les hommes. Cependant, chez les patients atteints d'UCD, la posologie doit être adaptée en fonction des besoins métaboliques spécifiques et de la capacité enzymatique résiduelle du patient, indépendamment du sexe.

### Population pédiatrique

La modélisation de pharmacocinétique de population et les simulations de doses suggèrent que la surface corporelle est la covariable la plus significative expliquant la variabilité de la clairance du PAA. La clairance du PAA était de 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h et 24,4 l/h, pour les patients atteints d'UCD ayant moins de 2 ans, entre 3 et 5 ans, entre 6 et 11 ans et entre 12 et 17 ans respectivement. Chez 16 patients atteints d'UCD âgés de moins de 2 mois, la clairance du PAA était de 3,8 l/h. Chez 7 patients pédiatriques âgés de 2 mois à moins de 2 ans qui avaient reçu RAVICTI pendant une durée allant jusqu'à 12 mois, les concentrations de PAA, PBA et PAGN n'ont pas augmenté pendant la durée du traitement et les concentrations médianes globales de PAA, PBA et PAGN chez ces patients étaient similaires à celles observées dans des groupes pédiatriques plus âgés.

Le rapport PAA/PAGN maximal moyen chez les patients atteints d'UCD âgés de 0 à moins de 2 mois était plus élevé (moyenne : 1,65 ; fourchette comprise entre 0,14 et 7,07) que chez les patients âgés de 2 mois à moins de 2 ans (moyenne : 0,59 ; fourchette comprise entre 0,17 et 1,21). Aucune toxicité du PAA n'a été observée chez les sujets âgés < 2 ans.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

### Cancérogénèse

Dans une étude chez le rat, le phénylbutyrate de glycérol a causé une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénome pancréatique des cellules acineuses, de carcinome, et d'adénome ou de carcinome combinés chez les mâles et les femelles, à une dose 4,7 et 8,4 fois plus élevée que la dose utilisée chez les patients adultes (6,87 ml/m<sup>2</sup>/jour, sur la base des ASC combinées de PBA et PAA). L'incidence des tumeurs a également augmenté chez les rats femelles, notamment l'adénome des cellules folliculaires de la thyroïde, le carcinome et l'adénome ou le carcinome combinés, l'adénome ou le carcinome combinés du cortex surrénalien, le schwannome du col de l'utérus, le polype stromal de l'endomètre utérin et le polype ou le sarcome combinés.

Le phénylbutyrate de glycérol ne s'est pas révélé tumorigène à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour dans une étude de 26 semaines chez la souris.

Le phénylbutyrate de glycérol a été testé dans une série d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* et n'a pas démontré d'activité génotoxique.

### Altération de la fécondité

Le phénylbutyrate de glycérol n'a pas eu d'effet sur la fertilité et la fonction reproductrice chez les rats mâles et femelles à des niveaux d'exposition cliniques ; cependant, à des doses orales allant jusqu'à environ 7 fois la dose employée chez les patients adultes, il a été observé une toxicité maternelle ainsi que chez les mâles, et une augmentation du nombre d'embryons non viables.

#### Études sur le développement

L'administration orale de phénylbutyrate de glycérol pendant la période de l'organogenèse chez le rat et le lapin n'a pas eu d'effet sur le développement embryo-fœtal à des doses 2,7 et 1,9 fois la dose utilisée chez les patients adultes, respectivement. On a cependant observé une toxicité maternelle et des effets indésirables sur le développement embryo-fœtal, y compris une réduction du poids fœtal et des vertèbres cervicales, dans une étude chez le rat avec une dose environ 6 fois plus importante que la dose employée chez les patients adultes, sur la base des ASC combinées du PBA et du PAA. Aucune anomalie développementale n'a été observée chez le rat jusqu'au jour 92 postpartum suite à une administration orale à des femelles gravides, lors de l'organogenèse et la lactation.

#### Études chez l'animal juvénile

Dans une étude menée chez le rat juvénile avec une administration de doses orales depuis le jour 2 postpartum jusqu'à l'accouplement et la gravidité après la maturation, on a observé une réduction dose-dépendante du poids corporel terminal chez les mâles et chez les femelles, allant jusqu'à 16 % et 12 % respectivement. La fécondité (nombre de rates gravides) accusait une diminution allant jusqu'à 25 % à une dose 2,6 fois plus importante que la dose employée chez les patients adultes. On a également observé une toxicité embryonnaire (augmentation du nombre de résorptions fœtales) ainsi qu'une réduction de la taille des portées.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Aucun.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après première ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 14 jours ; au-delà, le flacon et son contenu doivent être jetés.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon transparent en verre de type III muni d'une fermeture de sécurité enfant en polyéthylène haute densité (PEHD), avec connecteur intégré pour seringue.

Chaque flacon contient 25 ml de liquide.

Présentation : 1 flacon.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation nationale en vigueur.

Selon le volume d'administration prescrit, il convient de conseiller aux patients de se fournir en pharmacie de seringues orales marquées CE, de taille adaptée à la dose et compatibles avec le connecteur pour seringue du flacon.

Une nouvelle seringue pour administration orale doit être utilisée chaque jour. La seringue orale ne doit pas être rincée entre les doses quotidiennes car l'introduction d'eau entraîne une dégradation du phénylbutyrate de glycérol. La seringue orale doit être jetée après la dernière dose quotidienne.

Des compatibilités chimiques du phénylbutyrate de glycérol avec des sondes nasogastriques, naso-duodénales et de gastrostomie en silicone de qualité médicale ont été démontrées. *Des études in vitro* évaluant le pourcentage de récupération de la dose totale administrée au moyen d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie ont démontré que le pourcentage de la dose récupérée était > 99 % pour des doses administrées > 1 ml et d'environ 70 % pour une dose administrée de 0,5 ml. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des sondes nasogastriques, naso-duodénales ou de gastrostomie uniquement pour administrer des doses  $\geq$  1 ml. S'il est nécessaire d'administrer une dose inférieure ou égale à 0,5 ml avec une sonde nasogastrique, de gastrostomie ou naso-duodénale, alors il faut tenir compte du faible pourcentage de récupération du médicament lors du calcul de la posologie.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Suède

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1062/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 novembre 2015  
Date du dernier renouvellement : 25/08/2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Suède

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RAVICTI 1,1 g/ml liquide oral  
phénylbutyrate de glycérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml contient 1,1 g de phénylbutyrate de glycérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Liquide oral.  
1 flacon de 25 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale ou gastro-entérale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser dans les 14 jours après ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**



**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1062/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

RAVICTI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ÉTIQUETTE DE FLACON DE 25 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RAVICTI 1,1 g/ml liquide oral  
phénylbutyrate de glycérol

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml contient 1,1 g de phénylbutyrate de glycérol.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Liquide oral  
25 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale ou gastro-entérale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 14 jours après ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Suède

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/15/1062/001

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

## **B. NOTICE**

## **Notice : Information du patient**

### **RAVICTI 1,1 g/ml liquide oral** phénylbutyrate de glycérol

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que RAVICTI et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RAVICTI
3. Comment prendre RAVICTI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver RAVICTI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que RAVICTI et dans quel cas est-il utilisé ?**

RAVICTI contient la substance active « phénylbutyrate de glycérol », qui est utilisée pour traiter six « troubles du cycle de l'urée » (UCD) connus chez les adultes et les enfants. Ces UCD comprennent des carences en certaines enzymes hépatiques comme en carbamoyl-phosphate synthétase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) et carence en ornithine translocase syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH).

RAVICTI doit être associé à un régime alimentaire à teneur réduite en protéines et, dans certains cas, à un régime alimentaire comportant des compléments comme des acides aminés essentiels (aganine, citrulline, compléments caloriques sans protéines).

#### **À propos des troubles du cycle de l'urée**

- Au cours des troubles du cycle de l'urée, l'organisme est incapable d'éliminer l'azote issu des protéines que nous mangeons.
- Normalement, l'organisme transforme l'excédent d'azote issus des protéines en un déchet appelé « ammoniacque ». Le foie élimine alors l'ammoniacque du corps grâce à un cycle appelé « cycle de l'urée ».
- Dans les troubles du cycle de l'urée, le corps n'est pas capable de produire suffisamment d'enzymes hépatiques nécessaires à l'élimination de l'excédent d'azote.
- Cela entraîne une accumulation d'ammoniacque dans le corps. Si l'ammoniacque n'est pas éliminée du corps, cela peut provoquer des lésions au cerveau entraînant une diminution de la conscience voire un coma.
- Les troubles du cycle de l'urée sont rares.

#### **Comment RAVICTI fonctionne**

RAVICTI aide l'organisme à éliminer les déchets azotés, ce qui réduit la quantité d'ammoniacque dans votre corps.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RAVICTI ?

### Ne prenez jamais RAVICTI

- si vous êtes allergique au phénylbutyrate de glycérol
- si vous avez une hyperammoniémie aiguë (taux d'ammoniac élevés dans le sang), qui nécessite une action plus rapide (voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Si vous n'êtes pas sûr(e) d'être dans l'une des situations susmentionnées, discutez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre RAVICTI.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre RAVICTI :

- si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie – en effet, RAVICTI est éliminé de votre organisme par les reins et le foie
- si vous avez des problèmes au niveau du pancréas, de l'estomac ou du tube digestif (« des intestins ») – ces organes permettent l'absorption de RAVICTI dans le corps.

Si vous êtes dans l'une des situations susmentionnées (ou si vous n'en êtes pas sûr(e)), discutez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre RAVICTI.

Dans certains cas comme lors d'une infection ou après une opération, la quantité d'ammoniaque peut augmenter malgré le traitement par ce médicament et peut occasionner des lésions au cerveau (encéphalopathie hyperammonémique).

Dans d'autres cas, la quantité d'ammoniaque dans le sang augmente rapidement. Dans ce cas, RAVICTI n'empêchera pas que le niveau d'ammoniaque dans votre sang atteigne un niveau dangereusement élevé. Des niveaux d'ammoniaque élevés engendrent une sensation de malaise (nausées), de haut-le-cœur (vomissement) ou de confusion. **Informez votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement si vous remarquez l'un de ces signes.**

Des tests de laboratoire seront nécessaires pour que votre médecin puisse déterminer et maintenir la dose correcte pour vous.

### Autres médicaments et RAVICTI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, qui peuvent être moins efficaces lorsqu'ils sont utilisés avec RAVICTI. Si vous prenez ces médicaments, vous aurez peut-être besoin de faire régulièrement des analyses sanguines :

- midazolam et barbituriques – utilisés comme sédatifs, pour les troubles du sommeil ou l'épilepsie
- contraceptifs

Informez également votre médecin si vous prenez les médicaments suivants, car ils peuvent augmenter la quantité d'ammoniaque dans votre organisme et changer la manière dont RAVICTI agit :

- corticostéroïdes – utilisés pour traiter les régions du corps atteintes d'inflammation
- valproate – un médicament pour l'épilepsie
- halopéridol – utilisé pour traiter certains problèmes de santé mentale
- probénécide – pour traiter des taux sanguins d'acide urique élevés qui peuvent être à l'origine de la goutte (« hyperuricémie »)
- inhibiteurs de lipase (comme l'orlistat) – utilisés pour traiter l'obésité
- lipase dans les traitements par substitution des enzymes pancréatiques

Si vous êtes dans l'une des situations susmentionnées (ou si vous n'en êtes pas sûr(e)), discutez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre RAVICTI.

### **Grossesse, contraception et allaitement**

- Si vous êtes enceinte, informez-en votre médecin avant de commencer à prendre RAVICTI. Si vous débutez une grossesse pendant que vous prenez RAVICTI, parlez-en à votre médecin. RAVICTI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car un risque pour votre futur bébé ne peut pas être exclu.
- Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par RAVICTI. Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux.
- Vous devez consulter votre médecin avant d'envisager d'allaiter pendant un traitement par RAVICTI. Le choix doit être fait entre l'allaitement ou l'arrêt de RAVICTI en tenant compte du bénéfice du traitement pour vous et de l'allaitement pour votre bébé. En effet, RAVICTI peut passer dans le lait maternel, et un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

RAVICTI peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En prenant RAVICTI, vous pouvez avoir une sensation de vertige ou des maux de tête. Il ne faut pas conduire ou utiliser des machines pendant que vous éprouvez ces effets indésirables.

## **3. Comment prendre RAVICTI ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous devez suivre un régime alimentaire spécial faible en protéines pendant le traitement par RAVICTI.

- Ce régime sera établi personnellement pour vous par votre médecin et votre diététicien.
- Vous devez suivre scrupuleusement ce régime.
- Vous devrez peut-être prendre des compléments à base d'acides aminés.
- Il pourra être nécessaire de suivre un traitement et un régime alimentaire à vie, à moins de bénéficier d'une transplantation hépatique réussie.

### **Quelle quantité prendre**

Votre médecin vous dira quelle quantité de RAVICTI vous devez prendre chaque jour.

- Votre dose quotidienne dépendra de votre taille et de votre poids, de la quantité de protéines que vous mangez et de la nature de votre trouble du cycle de l'urée.
- Votre médecin vous donnera peut-être une dose plus faible si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.
- Vous devrez faire régulièrement des analyses du sang afin que votre médecin puisse déterminer la dose qui vous convient.
- Votre médecin pourra vous demander de prendre RAVICTI plus de 3 fois par jour. Chez les jeunes enfants, cela pourrait être 4 à 6 fois par jour. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 3 heures entre chaque prise.

### **Comment prendre ce médicament**

Votre médecin vous dira comment prendre RAVICTI liquide oral. Vous pouvez le prendre des manières suivantes :

- par la bouche
- par un tube qui traverse votre abdomen pour aller dans l'estomac – appelé « sonde de gastrostomie »
- par un tube qui passe par votre nez pour aller dans l'estomac – appelé « sonde nasogastrique »

Prenez RAVICTI par la bouche sauf instruction contraire de votre médecin.

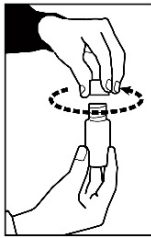
## RAVICTI et les repas

Prenez RAVICTI avec un repas ou tout de suite après. Ce médicament doit être donné aux jeunes enfants pendant qu'ils mangent ou tout de suite après.

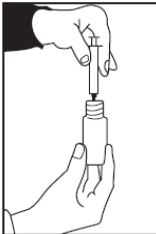
### Comment mesurer la dose

- Utilisez une seringue pour administration orale pour mesurer votre dose.
- Vous devez disposer du flacon de RAVICTI et d'une seringue d'administration orale pour prendre le volume correct de RAVICTI.

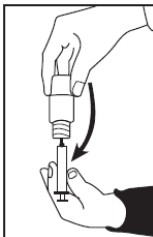
1. Ouvrez le flacon de RAVICTI en enfonçant le bouchon tout en tournant vers la gauche.



2. Insérez l'embout de la seringue pour administration orale dans le connecteur intégré du flacon.



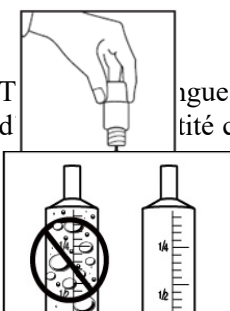
3. Inversez le flacon avec la seringue pour administration orale toujours insérée.



4. Remplissez la seringue pour administration orale en tirant sur le piston jusqu'à ce que la seringue se remplisse de la quantité de RAVICTI liquide que votre médecin vous a prescrit.

- Remarque : si possible, utilisez la seringue pour administration orale dont la taille en ml est la plus proche de la dose recommandée (mais pas de plus petite taille ; par exemple, si la dose est de 0,8 ml, utilisez une seringue pour administration orale de 1 ml).

5. Tirez sur le piston de la seringue pour administration orale pour en éliminer les bulles d'air, en vous assurant d'obtenir la quantité correcte de liquide.

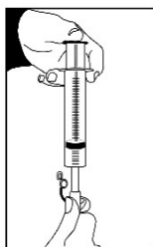




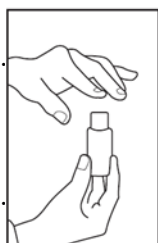
6. Avalez le liquide contenu dans la seringue pour administration orale, ou reliez la seringue pour administration orale à une sonde de gastrostomie ou à une sonde nasogastrique.



7. **Remarque importante :** Il ne faut pas ajouter ou mélanger RAVICTI dans de grands volumes de liquides comme de l'eau ou du jus car RAVICTI est plus lourd que la plupart des liquides. L'ajout de RAVICTI à de grandes quantités de liquide pourrait entraîner le fait que vous ne receviez pas la dose totale.
8. RAVICTI peut être ajouté à une petite quantité d'aliments semi-liquides, comme du ketchup, certaines préparations diététiques, de la compote de pomme ou de purée de courges.
9. Si le volume de votre seringue pour administration orale est plus petit que celui de la dose qui vous a été prescrite, vous allez devoir répéter ces étapes pour avoir votre dose complète. Utilisez une seule seringue pour administration orale pour toutes les doses prises dans la journée.
10. Après avoir pris votre dose complète, buvez un verre d'eau pour vous assurer qu'il ne vous reste pas de médicament dans la bouche, ou rincez la sonde de gastrostomie ou la sonde nasogastrique avec 10 ml d'eau en utilisant une nouvelle seringue pour administration orale. La seringue utilisée pour rincer la sonde de gastrostomie ou la sonde nasogastrique ne doit pas être utilisée pour mesurer la dose de RAVICTI afin d'éviter que le médicament soit mélangé avec de l'eau.



11. Refermez le flacon en vissant le bouchon.



12. **Important :** Ne rincez pas la seringue pour administration orale entre les prises car l'ajout d'eau entraîne la dégradation de RAVICTI. Si RAVICTI est mélangé, le liquide aura une apparence trouble. Conservez le flacon et la seringue pour administration orale dans un endroit sec et propre entre les prises.
13. Ne réutilisez pas la seringue pour administration orale après la dernière dose de la journée. Ne réutilisez pas la seringue pour administration orale pour mesurer la dose de RAVICTI un autre jour.
14. Les seringues pour administration restantes non utilisées doivent être conservées pour être utilisées avec un autre flacon. Un flacon ne peut pas être utilisé plus de 14 jours.

### Si vous avez pris plus de RAVICTI que vous n'auriez dû

Si vous prenez une quantité excessive de ce médicament, consultez un médecin.

Si vous remarquez l'un des signes suivants, parlez-en à un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement, car ces signes peuvent indiquer un surdosage ou un taux d'ammoniaque élevé :

- sensation de somnolence, fatigue, étourdissement ou parfois confusion
- maux de tête
- altérations du goût
- problèmes d'audition
- sensation d'être désorienté(e)
- diminution de l'aptitude à mémoriser
- aggravation éventuelle de troubles neurologiques existants

#### **Si vous oubliez de prendre RAVICTI**

Si vous oubliez une dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Cependant, chez l'adulte, si vous devez prendre votre prochaine dose dans moins de 2 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante normalement.

Chez l'enfant : si la dose suivante doit être administrée dans moins de 30 minutes, ne prenez pas la dose oubliée et administrez la prochaine dose normalement.

- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Si vous arrêtez de prendre RAVICTI**

Vous devrez prendre ce médicament et suivre un régime alimentaire spécial faible en protéines toute votre vie. N'arrêtez pas de prendre RAVICTI sans en parler d'abord avec votre médecin.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec ce médicament :

**Fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- ballonnements ou maux d'estomac, constipation, diarrhée, brûlures d'estomac, gaz, vomissements, malaise (nausée), douleur dans la bouche, haut-le-cœur
- gonflements des mains ou des pieds, sensation de fatigue
- vertige, maux de tête ou tremblement
- diminution ou augmentation de l'appétit
- répugnance à manger certains aliments
- saignements intermenstruels
- acné, odeur anormale de la peau
- analyses montrant une augmentation des enzymes hépatiques, un déséquilibre des sels dans le sang, de faibles taux d'un type de globule blanc (« lymphocytes ») ou de faibles taux de vitamine D

**Peu fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- sécheresse buccale, éructation, maux ou gêne au niveau de l'estomac, changements de vos selles (selles huileuses par exemple), nécessité urgente de déféquer, défécation douloureuse, inflammation de la bouche et des lèvres
- sensation de faim, augmentation de la température
- bouffées de chaleur
- douleurs à la vésicule biliaire
- douleurs à la vessie
- douleurs au niveau du dos, gonflement des articulations, spasmes musculaires, douleur dans les bras ou les jambes, épine au niveau du talon
- infection virale du tube digestif
- sensation de picotements, agitation intense, somnolence, troubles de la parole, confusion, sensation de dépression, altération du goût

- cessation ou irrégularité des menstruations
- troubles de la voix, saignement nasal, congestion nasale, gorge irritée ou douloureuse
- perte de cheveux, transpiration plus abondante que d'habitude, éruption cutanée avec démangeaisons
- battements de cœur irréguliers
- perte de poids ou gain de poids
- tests indiquant des taux de potassium sanguin plus élevés ou plus faibles
- tests indiquant des taux sanguins de triglycérides, de lipoprotéines de faible densité ou de globules blancs plus élevés
- tests indiquant un ECG (électrocardiogramme) anormal
- tests montrant que le temps de prothrombine est allongé
- tests montrant un faible taux d'albumine dans le sang

#### **Effets indésirables chez les enfants âgés de moins de 2 mois**

Les effets indésirables suivants ont été observés dans une étude clinique incluant 16 patients âgés de moins de 2 mois :

- diarrhée, constipation, gaz, reflux du contenu de l'estomac, alimentation insuffisante
- diminution du nombre de globules rouges
- augmentation du nombre de plaquettes (ce qui peut provoquer des caillots sanguins)
- augmentation des enzymes hépatiques
- diminution des taux d'acides aminés

#### **Effets indésirables chez les enfants âgés de 2 mois à moins de 2 ans**

- diarrhée, constipation
- eczéma, ongles striés, rash

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver RAVICTI ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Une fois le flacon ouvert, vous devez utiliser votre médicament dans un délai de 14 jours. Le flacon doit être éliminé même s'il n'est pas vide.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient RAVICTI**

- La substance active est le phénylbutyrate de glycérol.
- Chaque ml de liquide contient 1,1 g de phénylbutyrate de glycérol. Cela correspond à une concentration de 1,1 g/ml.

- Il n'y a pas d'autres composants.

**Qu'est-ce que RAVICTI et contenu de l'emballage extérieur**

Liquide oral en flacon de verre transparent de 25 ml muni d'une fermeture de sécurité enfant.

Afin de garantir l'administration de la dose correcte de RAVICTI, des seringues pour administration orale, portant un marquage CE, de taille adaptée à la dose et compatibles avec le connecteur pour seringue, peuvent être obtenues en pharmacie. Demandez à votre médecin ou pharmacien de quel type de seringue vous avez besoin en fonction de la dose prescrite.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Suède

**Fabricant**

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Suède

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est****Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.