

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RAVICTI 1,1 g/ml vloeistof voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml vloeistof bevat 1,1 g glycerolfenylbutyraat. Dit komt overeen met een dichtheid van 1,1 g/ml.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vloeistof voor oraal gebruik.
Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RAVICTI is geïndiceerd voor gebruik als een aanvullende behandeling voor chronische behandeling van patiënten met ureumcyclusstoornissen (UCD, *urea cycle disorders*), waaronder deficiënties in carbamoylfosfaatsynthetase I (CPS), ornithinecarbamoyltransferase (OTC), argininosuccinaatsynthetase (ASS), argininosuccinaatlyase (ASL), arginase I (ARG) en ornithinetranslocasedeficiënt hyperornithinemie-hyperammoniëmie-homocitrullinemie (HHH)-syndroom die niet kunnen worden behandeld met alleen een eiwitarm dieet en/of aminozuursuppletie.

RAVICTI moet worden gebruikt met een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, voedingssupplementen (bijv. essentiële aminozuren, arginine, citrulline, eiwitvrije caloriesupplementen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

RAVICTI moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in het behandelen van UCD's.

Dosering

RAVICTI moet worden gebruikt met een eiwitarm dieet en soms met voedingssupplementen (d.w.z. essentiële aminozuren, arginine, citrulline, eiwitvrije caloriesupplementen) afhankelijk van de dagelijkse eiwitconsumptie van voeding die nodig is om groei en ontwikkeling te bevorderen.

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast afhankelijk van de eiwittolerantie van de patiënt en de benodigde dagelijkse eiwitconsumptie.

RAVICTI-therapie kan vereist zijn voor de rest van het leven van de patiënt tenzij er gekozen wordt voor een orthotopische levertransplantatie.

Volwassenen en kinderen

De aanbevolen dosis voor patiënten die overschakelen van natriumfenylbutyraat of van injectie met natriumfenylacetaat/natriumbenzoaat naar RAVICTI en patiënten die niet eerder met natriumfenylbutyraat zijn behandeld, is verschillend.

De aanbevolen totale dagelijkse dosis RAVICTI is gebaseerd op het lichaamsoppervlak en varieert van 4,5 ml/m² en 11,2 ml/m² (5,3 g/m² tot 12,4 g/m²) waarbij met het volgende rekening moet worden gehouden:

De totale dagelijkse dosis moet worden verdeeld in even grote hoeveelheden die gegeven worden iedere keer als er iets gegeten wordt (d.w.z. drie tot zes maal per dag). Iedere dosis moet naar boven toe worden afgerond tot de dichtstbijzijnde 0,1 ml voor patiënten jonger dan 2 jaar en 0,5 ml voor patiënten van 2 jaar en ouder.

Aanbevolen begintdosis voor patiënten die nog nooit fenylbutyraat hebben genomen

- 8,5 ml/m²/dag (9,4 g/m²/dag) voor patiënten met een lichaamsoppervlak (BSA: *body surface area*) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/dag (8 g/m²/dag) voor patiënten met een BSA ≥ 1,3 m²

De eerste dosis bij patiënten die overschakelen van natriumfenylbutyraat naar RAVICTI

Patiënten die overschakelen van natriumfenylbutyraat naar RAVICTI moeten de dosis RAVICTI ontvangen die dezelfde hoeveelheid natriumfenylbutyraat bevat. De omrekening is als volgt:

- De totale dagelijkse dosis RAVICTI (ml) = totale dagelijkse dosis natriumfenylbutyraat-tabletten (g) x 0,86
- De totale dagelijkse dosis RAVICTI (ml) = totale dagelijkse dosis natriumfenylbutyraat-poeder (g) x 0,81

De eerste dosis bij patiënten die overschakelen van injectie met natriumfenylacetaat/ natriumbenzoaat naar RAVICTI

Zodra stabiliteit is bereikt met gecontroleerd ammonia, krijgen patiënten die overschakelen van natriumfenylacetaat/ natriumbenzoaat naar RAVICTI een dosis RAVICTI uit het hoogste gedeelte van het behandelbereik (11,2 ml/m²/dag), waarbij metingen van ammonia in plasma verdere dosering geleiden.

Het aanbevolen dagelijkse dosisschema van 8,5 ml/m²/dag - 11,2 ml/m²/dag gedurende een periode van maximaal 24 uur voor patiënten die stabiel zijn zonder verdere hyperammoniëmie is als volgt:

- Stap 1: 100% van de dosis natriumfenylacetaat/ natriumbenzoaat en 50% van de dosis RAVICTI gedurende 4-8 uur;
- Stap 2: 50 % van de dosis natriumfenylacetaat/ natriumbenzoaat en 100 % van de dosis RAVICTI gedurende 4-8 uur;
- Stap 3: natriumfenylacetaat/ natriumbenzoaat stopgezet en volledige dosis RAVICTI voortgezet volgens het voedingsschema gedurende 4-8 uur.

Zie voor gegevens over de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen in deze leeftijdsgroep rubriek 5.1 en 5.2.

Aanpassing en controle van de dosis bij volwassenen en kinderen

De dagelijkse dosis moet op individuele basis worden aangepast volgens de geschatte ureumsynthetiserende capaciteit van de patiënt, als die aanwezig is, eiwittolerantie en de dagelijkse eiwitbehoefte die nodig is om groei en ontwikkeling te bevorderen. Voedingseiwit is ongeveer 16% stikstof in gewicht. Gezien het feit dat ongeveer 47% van de stikstof in het dieet wordt uitgescheiden als afval en ongeveer 70% van een toegediende dosis 4-fenylboterzuur (PBA) wordt omgezet tot urinaire fenylacetylglutamine (U-PAGN), is een eerste schatting van de dosis glycerolfenylbutyraat voor een periode van 24 uur 0,6 ml glycerolfenylbutyraat per gram voedingseiwit ingenomen gedurende een periode van 24 uur, ervan uitgaande dat alle afvalstikstof door glycerolfenylbutyraat wordt gebonden en als fenylacetylglutamine (PAGN) wordt uitgescheiden.

Aanpassen op basis van ammoniak in het plasma

De dosis glycerolfenylbutyraat dient te worden aangepast om een ammoniakspiegel in het plasma in de nuchtere toestand op te leveren die minder is dan de helft van de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN, *upper limit of normal*) bij patiënten van 6 jaar en ouder. Bij zuigelingen en

kleine kinderen (over het algemeen jonger dan 6 jaar) waar het verkrijgen van ammoniakspiegels in de nuchtere toestand een probleem is als gevolg van veelvuldige voedingen, moet de eerste ammoniakspiegel in de ochtend onder de ULN worden gehouden.

Aanpassen op basis van urinaire fenylacetylglutamine

Metingen van U-PAGN kunnen worden gebruikt om te helpen bij het aanpassen van de dosis glycerolfenylbutyraat en het beoordelen van naleving. Elke gram U-PAGN die gedurende 24 uur wordt uitgescheiden neemt stikstof die wordt gegenereerd uit 1,4 gram voedingseiwit voor rekening.

Als de uitscheiding van U-PAGN onvoldoende is om de dagelijkse inname van voedingseiwit te dekken en de ammoniakspiegels in de nuchtere toestand groter zijn dan de helft van de aanbevolen ULN, dan moet de dosis glycerolfenylbutyraat worden verhoogd. De hoogte van de aanpassing van de dosering moet rekening houden met de hoeveelheid voedingseiwit dat niet is gebonden, zoals blijkt uit de 24-uur U-PAGN-spiegel en de geschatte dosis glycerolfenylbutyraat die nodig is per gram geconsumeerd voedingseiwit.

Spot-U-PAGN-concentraties onder de volgende niveaus kunnen wijzen op een onjuiste toediening van het geneesmiddel en/of gebrek aan naleving:

- 9.000 microgram (μg)/ml bij patiënten jonger dan 2 jaar
- 7.000 microgram (μg)/ml bij patiënten ≥ 2 jaar oud met een BSA van $\leq 1,3$
- 5.000 microgram (μg)/ml bij patiënten ≥ 2 jaar oud met een BSA van $> 1,3$

Als de spot-U-PAGN-concentraties onder deze niveaus vallen, dient u de naleving van het geneesmiddel en/of doeltreffendheid van het toedienen van het geneesmiddel (bijv. via sondes) te controleren en te overwegen om de dosis glycerolfenylbutyraat te verhogen bij therapietrouwe patiënten om optimale beheersing van ammoniak te bereiken (binnen normale grenzen voor patiënten jonger dan 2 jaar en minder dan de helft van de ULN bij oudere patiënten in de nuchtere toestand).

Aanpassen op basis van fenylacetaat en fenylacetylglutamine in het plasma

Symptomen van braken, misselijkheid, hoofdpijn, somnolentie, verwardheid of slaperigheid in afwezigheid van een hoge ammoniakspiegel of bijkomende ziekte kunnen tekenen zijn van fenylazijnzuur (PAA)-toxiciteit (zie rubriek-4.4, PAA-toxiciteit). Meting van PAA en PAGN in het plasma kan daarom nuttig zijn als leidraad bij de dosering. Het is waargenomen dat de verhouding van PAA tot PAGN in het plasma (beiden gemeten in $\mu\text{g}/\text{ml}$) in het algemeen minder is dan 1 bij patiënten zonder ophoping van PAA. Bij patiënten met een verhouding van PAA tot PAGN groter dan 2,5 hoeft een verdere verhoging van de dosis glycerolfenylbutyraat de vorming van PAGN niet te vergroten, zelfs als de PAA-concentraties in het plasma worden verhoogd, als gevolg van verzadiging van de conjugatiereactie. In dergelijke gevallen kan het verhogen van de dosisfrequentie een lagere PAA-plasmaspiegel en verhouding van PAA tot PAGN tot gevolg hebben. Ammoniakspiegels moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij het wijzigen van de dosis van glycerolfenylbutyraat.

N-acetylglutamaatsynthase (NAGS)- en CITRIN (citrullinemie type 2)-deficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van RAVICTI voor de behandeling van patiënten met N-acetylglutamaatsynthase (NAGS)- en CITRIN (citrullinemie type 2)-deficiëntie zijn niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De dosering is voor volwassenen en pediatrische patiënten hetzelfde.

Gemiste dosis

Elke gemiste dosis moet worden ingenomen zodra dit wordt opgemerkt. Als de volgende dosis echter binnen 2 uur voor volwassenen en binnen 30 minuten voor kinderen gepland staat, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en het doseringsschema worden hervat zoals gepland. De dosis mag niet worden verdubbeld om een gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (65 jaar of ouder)

Klinisch onderzoek van RAVICTI omvatte niet voldoende aantallen proefpersonen ≥ 65 jaar om te bepalen of ze anders reageren dan jongere proefpersonen. In het algemeen moet de selectie van de dosis voor een oudere patiënt met voorzichtigheid worden betracht, en meestal beginnen aan de lage kant van het doseringsbereik, als gevolg van de hogere frequentie van verminderde lever-, nier-, of hartfunctie en van gelijktijdige ziekte of behandeling met andere geneesmiddelen.

Leverinsufficiëntie

Omdat de omzetting van PAA tot PAGN in de lever plaatsvindt, kunnen patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie een verminderd omzettingsvermogen hebben en hogere PAA in het plasma en verhouding van PAA tot PAGN. De dosis voor volwassen en pediatrische patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie moet daarom aan de lage kant van het aanbevolen dosisbereik (4,5 ml/m²/dag) worden gestart en op de laagste dosis worden gehouden die nodig is om de ammoniakspiegels van de patiënt onder controle te houden. Een verhouding van PAA tot PAGN in het plasma groter dan 2,5 kan wijzen op verzadiging van de omzettingscapaciteit van PAA tot PAGN en de noodzaak van een lagere dosis en/of frequentie van de dosis. De verhouding van PAA tot PAGN in het plasma kan nuttig zijn voor het controleren van de dosis. (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij UCD-patiënten met nierinsufficiëntie; de veiligheid van glycerolfenylbutyraat bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet bekend. RAVICTI dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Dergelijke patiënten dienen bij voorkeur te worden gestart en onderhouden op de laagste dosis die noodzakelijk is om de ammoniakspiegels in het bloed onder controle te houden.

Wijze van toediening

Oraal of gastro-enteraal gebruik.

RAVICTI dient met voedsel te worden ingenomen en rechtstreeks via een doseerspuit voor orale toediening in de mond te worden toegediend. Het geneesmiddel mag niet toegevoegd worden aan/geroerd worden in een grote hoeveelheid van een andere vloeistof, want glycerolfenylbutyraat is zwaarder dan water en dit kan leiden tot onvolledig toedienen. Er zijn compatibiliteitsstudies uitgevoerd (zie rubriek 4.5). RAVICTI kan aan een kleine hoeveelheid appelmoes, ketchup, of pompoenpuree worden toegevoegd en moet binnen 2 uur worden gebruikt als het bij kamertemperatuur (25 °C) wordt bewaard. Het geneesmiddel kan worden gemengd met medische formules (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree en Citrulline) en binnen 2 uur gebruikt als het bij 25 °C wordt bewaard, of tot 24 uur in de koelkast.

Met CE gemarkeerde doseerspuiten voor orale toediening met de hersluitbare dop/spuitconnector kunnen bij de apotheek verkregen worden.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat CE-gemarkeerde orale spuiten die compatibel zijn met de geïntegreerde spuitniet in de fles, met de geschikte maat voor het voorgeschreven doseervolume verkrijgbaar zijn bij een apotheek (zie rubriek 6.6).

De RAVICTI-fles dient geopend te worden door de dop naar beneden te drukken en naar links te draaien. De punt van de doseerspuit voor orale toediening moet in de spuitniet geplaatst worden en de fles met de doseerspuit er nog in moet ondersteboven worden gehouden. De doseerspuit voor orale toediening moet vervolgens worden gevuld door de zuiger omlaag te trekken totdat de doseerspuit is gevuld met de voorgeschreven hoeveelheid van het geneesmiddel. Er moet tegen de doseerspuit voor orale toediening getikt worden om luchtbellen te verwijderen en ervoor te zorgen dat de doseerspuit de juiste hoeveelheid vloeistof bevat. De vloeistof in de doseerspuit voor orale toediening kan worden ingeslikt of de doseerspuit voor orale toediening kan op een maag- of neusvoedingssonde worden bevestigd. Gebruik één doseerspuit voor orale toediening voor alle doseringen die per dag worden genomen. Het is belangrijk om ervoor te zorgen dat de doseerspuit voor orale toediening tussen de doseringen door schoon en droog blijft. De doseerspuit voor orale toediening mag tussen de dagelijkse doseringen niet worden gespoeld, want de aanwezigheid van water veroorzaakt degradatie van

glycerolfenylbutyraat. De fles moet na gebruik goed worden gesloten. De doseerspuit voor orale toediening moet na de laatste dosis van de dag worden weggegooid.

RAVICTI kan ook worden toegediend aan patiënten die het geneesmiddel niet oraal kunnen innemen door middel van siliconen neus- of maagsonde van medische kwaliteit met een CE-markering.

Voor verdere informatie over de wijze van toediening en onderzoek naar compatibiliteit/stabiliteit bij het gebruik wordt u verwezen naar rubriek 6.6.

Voorbereiden voor het toedienen via een neussonde of maagsonde:

In-vitro-onderzoek waarbij het percentage teruggevonden totale dosis werd beoordeeld, die via een neus-, nasojejunale of maagsonde was toegediend, toonde aan dat het percentage teruggevonden dosis > 99% was voor doses van ≥ 1 ml en ongeveer 70% voor een dosis van 0,5 ml. Patiënten die vloeistof kunnen doorslikken, dienen RAVICTI oraal in te nemen, zelfs als ze een neus- en/of maagsonde hebben. Bij patiënten die geen vloeistof kunnen doorslikken, kan echter een neus- of maagsonde worden gebruikt om RAVICTI als volgt toe te dienen:

- Er dient een doseerspuit voor orale toediening gebruikt worden om de voorgeschreven dosis RAVICTI uit de fles op te zuigen.
- De tip van de doseerspuit voor orale toediening moet op het eind van de maag-/neussonde geplaatst worden.
- De zuiger van de doseerspuit voor orale toediening moet worden gebruikt om RAVICTI in de sonde toe te dienen.
- 10 ml water of medische formule moet worden gebruikt om eenmaal door te spoelen en de spoeling wordt na het toedienen afgetapt.

Gezien de lage teruggevonden dosis wordt het niet aanbevolen om doses van 0,5 ml of minder toe te dienen met neus-, nasojejunale of maagsondes.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof.
- Behandeling van acute hyperammoniëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfs met een behandeling met glycerolfenylbutyraat kan acute hyperammoniëmie, waaronder hyperammoniëmisches encefalopathie, optreden bij een deel van de patiënten.

Verminderde absorptie van fenylbutyraat bij pancreasinsufficiëntie of intestinale malabsorptie

Exocriene pancreasenzymen hydrolyseren glycerolfenylbutyraat in de dunne darm en scheiden het actieve gedeelte, fenylbutyraat, van glycerol. Door dit proces kan fenylbutyraat worden geabsorbeerd in de bloedsomloop. Lage concentraties of afwezige pancreasenzymen of darmaandoeningen die resulteren in slechte vetopname, kunnen leiden tot verminderde of afwezige afbraak van glycerolfenylbutyraat en/of absorptie van fenylbutyraat en verminderde beheersing van de ammoniak in het plasma. Ammoniakspiegels moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met pancreasinsufficiëntie of intestinale malabsorptie.

Neurotoxiciteit

Omkeerbare klinische manifestaties die wijzen op neurotoxiciteit (zoals misselijkheid, braken, slaperigheid) zijn gemeld in verband met fenylacetaatspiegels van 499-1.285 $\mu\text{g/ml}$ bij kankerpatiënten die PAA intraveneus kregen toegediend. Hoewel deze niet zijn waargenomen in klinisch onderzoek met UCD-patiënten, moeten hoge PAA-spiegels worden vermoed bij patiënten (met name bij kinderen jonger dan 2 maanden) met onverklaarde slaperigheid, verwardheid, misselijkheid en lethargie die een normale of lage ammoniakspiegel hebben.

Als symptomen van braken, misselijkheid, hoofdpijn, somnolentie, verwardheid of slaperigheid optreden in afwezigheid van hoge ammoniakspiegels of andere bijkomende ziektes, kunt u de PAA in het plasma en de verhouding van PAA tot PAGN in het plasma meten en dient overwogen te worden om de dosis glycerolfenylbutyraat te verlagen of de frequentie van dosering te verhogen als de PAA-spiegel groter wordt dan 500 µg/ml en de verhouding van PAA tot PAGN groter wordt dan 2,5.

Controle en laboratoriumtests

De dagelijkse dosis moet op individuele basis worden aangepast volgens de geschatte ureumsynthetiserende capaciteit van de patiënt, als die aanwezig is, het aminozuurprofiel, de eiwittolerantie en de dagelijkse eiwitbehoefte die nodig is om groei en ontwikkeling te bevorderen. Aanvullende aminozuurpreparaten kunnen noodzakelijk zijn om essentiële aminozuren en vertakte aminozuren binnen de normale grenzen te handhaven. Verdere aanpassing kan worden gebaseerd op het controleren van ammoniak, glutamine, U-PAGN en/of PAA en PAGN in het plasma alsmede de verhouding van PAA tot PAGN in het plasma (zie rubriek 4.2).

Potentieel van andere geneesmiddelen om ammoniakspiegels te beïnvloeden

Corticosteroïden

Het gebruik van corticosteroïden kan leiden tot het afbreken van lichaamseiwit en toegenomen ammoniakspiegels in het plasma. Ammoniakspiegels moeten nauwlettend worden gecontroleerd wanneer corticosteroïden en glycerolfenylbutyraat gelijktijdig worden gebruikt.

Valproïnezuur en haloperidol

Hyperammonieëmie kan worden geïnduceerd door haloperidol en valproïnezuur. Ammoniakspiegels moeten nauwlettend worden gecontroleerd wanneer het gebruik van valproïnezuur of haloperidol noodzakelijk is bij UCD-patiënten.

Probenecide

Probenecide kan de uitscheiding via de nieren van metabolieten van glycerolfenylbutyraat, waaronder PAGN, remmen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Zwangerschap

RAVICTI mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met glycerolfenylbutyraat noodzakelijk maakt, zie rubriek 4.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze lipase remmen, aangezien glycerolfenylbutyraat door lipase in het spijsverteringsstelsel wordt gehydrolyseerd tot fenylbutyraat en glycerol. Dit kan gepaard gaan met een verhoogd risico op interactie van andere geneesmiddelen met lipaseremmers en met lipase in pancreasenzymvervangende behandelingen.

Een mogelijk effect op CYP2D6-iso-enzym kan niet worden uitgesloten en voorzichtigheid is geboden bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die CYP2D6-substraten zijn.

Het is aangetoond dat glycerolfenylbutyraat en/of zijn metabolieten, PAA en PBA, zwakke inductoren zijn van het CYP3A4-enzym *in vivo*. In-vivoblootstelling aan glycerolfenylbutyraat heeft geleid tot verminderde systemische blootstelling aan midazolam met ongeveer 32% en verhoogde blootstelling aan de 1-hydroxy-metabolieten van midazolam, wat suggereert dat *steady-state* dosering met

glycerolfenylbutyraat leidt tot inductie van CYP3A4. Het potentieel voor interactie van glycerolfenylbutyraat als een inductor van CYP3A4 en van die producten die voornamelijk door het CYP3A4-pad worden gemetaboliseerd is een mogelijkheid. Daarom kunnen de therapeutische effecten en/of metabole spiegels van geneesmiddelen, waaronder sommige orale anticonceptiemiddelen die substraten voor dit enzym zijn, worden verminderd en hun volledige werking kan niet worden gegarandeerd na het gelijktijdig toedienen met glycerolfenylbutyraat.

Andere geneesmiddelen zoals corticosteroïden, valproïnezuur, haloperidol en probenecide kunnen in staat zijn om de ammoniakspiegels te beïnvloeden, zie rubriek 4.4.

De effecten van glycerolfenylbutyraat op cytochroom P450 (CYP) 2C9-iso-enzym en potentieel voor interactie met celecoxib zijn onderzocht bij de mens, zonder enig bewijs van een waargenomen interactie.

De effecten van glycerolfenylbutyraat op andere CYP-iso-enzymen zijn niet bij mensen bestudeerd en kunnen niet worden uitgesloten.

Compatibiliteitsonderzoeken hebben laten zien dat fenylbutyraat chemisch en fysisch stabiel is als het gebruikt wordt in combinatie met de volgende soorten voedsel en voedingssupplementen: appelmoes, ketchup, pompoenpuree en vijf medische middelen (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree and Citrulline) die doorgaans worden gebruikt door UCD-patiënten (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

RAVICTI mag door vrouwen die zwanger kunnen worden alleen gebruikt worden in combinatie met effectieve anticonceptie (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van glycerolfenylbutyraat bij zwangere vrouwen. Glycerolfenylbutyraat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met glycerolfenylbutyraat noodzakelijk maakt, zie rubriek 4.6.

Borstvoeding

Het is niet bekend of glycerolfenylbutyraat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met glycerolfenylbutyraat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Glycerolfenylbutyraat had geen effect op de vruchtbaarheid of voortplantingsfunctie bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

RAVICTI kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, gelet op het feit dat een behandeling met glycerolfenylbutyraat duizeligheid of hoofdpijn kan veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten mogen niet autorijden en geen machines bedienen zolang zij last hebben van deze bijwerkingen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op blootstelling van 114 UCD-patiënten (65 volwassenen en 49 kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 17 jaar) met deficiënties in CPS, OTC, ASS, ASL, ARG of HHH in 4 kortlopende en 3 langlopende klinische studies, waarin 90 patiënten de duur van 12 maanden voltooiden (mediane blootstelling = 51 weken).

Bij aanvang van de behandeling kunnen buikpijn, misselijkheid, diarree en/of hoofdpijn optreden; deze reacties verdwijnen meestal binnen een paar dagen, zelfs als de behandeling wordt voortgezet. De bijwerkingen die tijdens behandeling met glycerolfenylbutyraat het vaakst gemeld werden, waren diarree, winderigheid en hoofdpijn (elk 8,8%); verminderde eetlust (7,0%), braken (6,1%); en vermoeidheid, misselijkheid en abnormale lichaamsgeur (elk 5,3%).

Extra bijwerkingen zijn beoordeeld in een klinisch onderzoek met 16 UCD-patiënten jonger dan 2 maanden. De mediane blootstelling was 10 maanden (bereik 2 tot 20 maanden).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn vastgelegd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Elke bijwerking die bij één patiënt werd gemeld voldeed aan het criterium 'soms'. Als gevolg van de zeldzaamheid van de UCD-populatie en de geringe omvang van het bestand voor veiligheid van het geneesmiddel in de populatie (N = 114), is de frequentie van geneesmiddelbijwerkingen voor 'zelden' en 'zeer zelden' niet bekend.

Tabel 1. Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Gastro-intestinale virale infecties
Endocriene aandoeningen	Soms	Hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, toegenomen eetlust
	Soms	Hypoalbuminemie, hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Voedselaversie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, tremoren
	Soms	Dysgeusie, lethargie, paresthesie, psychomotorische hyperactiviteit, slaperigheid, spraakstoornis
	Soms	Verwardheid, gedeprimeerde stemming
Hartaandoeningen	Soms	Ventriculaire aritmie
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvliegers

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dysfonie, epistaxis, verstopte neus, orofaryngeale pijn, irritatie van de keel
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Winderigheid, diarree, braken, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, buikpijn, dyspepsie, opgezette buik, constipatie, oraal ongemak, kokhalzen
	Soms	Buikpijn, abnormale ontlasting, droge mond, oprispingen, urgentie van de stoelgang, pijn in de bovenbuik en/of in de onderbuik, pijnlijke stoelgang, steatorroe, stomatitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Galblaaspijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Abnormale lichaamsgeur, acne
	Soms	Alopecia, hyperhidrose, jeukende huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Rugpijn, zwelling van de gewrichten, spierspasmen, pijn in de ledematen, fasciitis plantaris
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Blaaspijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Metrorragie
	Soms	Amenorroe, onregelmatige menstruatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, perifeer oedeem
	Soms	Honger, pyrexie
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogde anion gap, afgenomen lymfocytentelling, afgenomen vitamine D
	Soms	Verhoogd kaliumgehalte in het bloed, verhoogde triglyceriden in het bloed, abnormaal elektrocardiogram, verhoogde 'low-density'-lipoproteïne, verlengde protrombinetijd, toegenomen aantal witte bloedcellen, gewichtstoename, gewichtsafname

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen die vaker bij pediatrische dan bij volwassen patiënten werden gemeld tijdens langdurige behandeling met glycerolfenylbutyraat omvatten pijn in de bovenbuik (3 van de 49 pediatrische [6,1%] *versus* 1 van de 51 volwassen patiënten [2%]) en verhoogde anion gap (2 van de 49 pediatrische [4,1%] *versus* 0 van de 51 volwassen patiënten [0%]).

In een aanvullend niet-gecontroleerd, open-label, klinisch langetermijnonderzoek (24 maanden) is de veiligheid van RAVICTI beoordeeld bij 16 UCD-patiënten jonger dan 2 maanden en 10 pediatrische patiënten met UCD's in de leeftijd van 2 maanden tot minder dan 2 jaar. De mediane blootstelling was 10 maanden (bereik 2-20 maanden) en de mediane blootstelling in de leeftijdsgroep van 2 maanden tot minder dan 2 jaar was 9 maanden (bereik 0,2-20,3 maanden). Bijwerkingen (ADR's, *Adverse Drug Reactions*) worden hieronder vermeld.

Tabel 2. Lijst van bijwerkingen bij patiënten jonger dan 2 maanden

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Totaal (N=16)
---------------------------------------	------------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	2 (12,5%)
Anemie	1 (6,3%)
Trombocytose	1 (6,3%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	1 (6,3%)
Hypofagie	1 (6,3%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	3 (18,8%)
Diarree	2 (12,5%)
Constipatie	2 (12,5%)
Flatulentie	1 (6,3%)
Gastro-oesofageale refluxziekte	1 (6,3%)
Huid- en onderhuidaandoeningen	3 (18,8%)
Huiduitslag	3 (18,8%)
Onderzoeken	4 (25%)
Aminozuurspiegel verlaagd	1 (6,3%)
Gammaglutamyltransferase verhoogd	1 (6,3%)
Leverenzym verhoogd	1 (6,3%)
Transaminasen verhoogd	1 (6,3%)

Tabel 3. Lijst van bijwerkingen bij patiënten van 2 maanden tot minder dan 2 jaar

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Totaal (N=10)
Maagdarmsstelselaandoeningen	2 (20%)
Constipatie	1 (10 %)
Diarree	1 (10 %)
Huid- en onderhuidaandoeningen	2 (20%)
Eczeem	1 (10%)
Nagelrichels	1 (10%)
Huiduitslag	1 (10%)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

PAA, de actieve metaboliet van glycerolfenylbutyraat, is geassocieerd met klachten en symptomen van neurotoxiciteit (zie rubriek 4.4) en kan zich ophopen in patiënten die een overdosering krijgen. In geval van overdosering moet toediening van het geneesmiddel worden gestopt en moet de patiënt gecontroleerd worden op klachten of symptomen van bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, verscheidene producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC-code: A16AX09

Werkingsmechanisme

Glycerolfenylbutyraat is een stikstofbindend geneesmiddel. Het is een triglyceride met 3 moleculen PBA die aan een glycerolhoofdketen zijn gekoppeld.

UCD's zijn erfelijke deficiënties in enzymen of transporters die nodig zijn voor de synthese van ureum uit ammoniak (NH_3 , NH_4^+). Afwezigheid van deze enzymen of transporters resulteert in de accumulatie van toxische niveaus van ammoniak in het bloed en de hersenen van getroffen patiënten. Glycerolfenylbutyraat wordt door pancreaslipasen gehydrolyseerd tot PBA, dat door bètaoxidatie wordt omgezet in PAA, het actieve deel van glycerolfenylbutyraat. PAA conjugeert met glutamine (dat 2 moleculen stikstof bevat) via acetylactie in de lever en nieren om PAGN te vormen, dat door de nieren wordt uitgescheiden. Op een molaire basis bevat PAGN, net als ureum, 2 mol stikstof en biedt een alternatieve wijze voor het uitscheiden van afvalstikstof.

Farmacodynamische effecten

Farmacologische effecten

In de samengevoegde analyse van studies waar patiënten overschakelden van natriumfenylbutyraat naar glycerolfenylbutyraat was de $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ van ammoniak respectievelijk 774,11 en 991,19 [(micromol/l)*uur] gedurende behandeling met glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat ($n = 80$, verhouding van de geometrische gemiddelden 0,84; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,740; 0,949).

Elektrofysiologie van het hart

Het effect van meerdere doseringen glycerolfenylbutyraat 13,2 g/dag en 19,8 g/dag (ongeveer 69% en 104% van de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis) op het QTc-interval werd beoordeeld in een gerandomiseerd, placebo- en actief gecontroleerd (moxifloxacin 400 mg) cross-overonderzoek met vier behandelingsgroepen bij 57 gezonde proefpersonen. De bovengrens van het eenzijdige 95%-BI voor de grootste placebocorrigeerde, baselinegecorrigeerde QTc, op basis van de individuele correctiemethode (QTcI) voor glycerolfenylbutyraat, was minder dan 10 ms, waaruit blijkt dat glycerolfenylbutyraat geen QT/QTc-verlengend effect had. De testgevoeligheid werd bevestigd door significante QTc-verlenging door de positieve controle, moxifloxacin.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met UCD's

Actief gecontroleerd, 4 weken durend, non-inferioriteit, geblindeerd cross-overonderzoek (studie 1)

Een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd, non-inferioriteitsonderzoek (studie 1) vergeleek gelijkwaardige doseringen van glycerolfenylbutyraat met natriumfenylbutyraat door de veneuze ammoniakspiegels gedurende 24-uur te beoordelen bij patiënten met UCD's die vóór inschrijving natriumfenylbutyraat hadden gebruikt voor het beheersen van hun UCD. Patiënten moesten een diagnose hebben van UCD met deficiënties in CPS, OTC of ASS, bevestigd door middel van enzymatisch, biochemisch of genetisch testen. Patiënten moesten bij de opname geen klinisch bewijs hebben van hyperammonie en werden niet toegestaan om geneesmiddelen in te nemen waarvan bekend is dat ze de ammoniakspiegels verhogen (bijv. valproaat), het eiwitkatabolisme verhogen (bijv. corticosteroïden) of de renale klaring aanzienlijk beïnvloeden (bijv. probenecide).

Glycerolfenylbutyraat was niet inferieur aan natriumfenylbutyraat met betrekking tot de 24-uur AUC voor ammoniak. Er werden vierenzeventig patiënten beoordeeld in deze analyse. De gemiddelde 24-uur AUC's voor veneuze ammoniak gedurende *steady-state* dosering waren respectievelijk 866 micromol/l*uur en 977 micromol/l*uur met glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat ($n = 44$, verhouding van de geometrische gemiddelden 0,91; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,799; 1,034).

Consistent met de ammoniak in het plasma waren glutaminespiegels in het bloed in elke groep van het cross-overonderzoek lager tijdens de behandeling met glycerolfenylbutyraat vergeleken met natriumfenylbutyraat (daling van $44,3 \pm 154,43$ micromol/l na glycerolfenylbutyraat vergeleken met NaPBA; $p = 0,064$, paarsgewijze *t*-test; $p = 0,048$, Wilcoxon-rangtekentoets).

Open-label, niet gecontroleerd verlengingsonderzoek bij volwassenen

Een langetermijn- (12 maanden), niet gecontroleerd, *open-label* onderzoek (studie 2) werd uitgevoerd om de maandelijks ammoniakbeheersing en hyperammonemische crisis gedurende 12 maanden te

beoordelen. In totaal werden 51 volwassen patiënten met deficiënties in CPS, OTC, ASS, ASL, ARG en HHH in het onderzoek opgenomen en allen behalve 6 waren overgeschakeld van natriumfenylbutyraat naar gelijkwaardige doseringen van glycerolfenylbutyraat. Veneuze ammoniakspiegels werden maandelijks gecontroleerd. Gemiddelde veneuze ammoniakwaarden in de nuchtere toestand bij volwassenen in studie 2 waren gedurende de langetermijnbehandeling met glycerolfenylbutyraat binnen normale grenzen (variërend van: 6-30 micromol/l). Van 51 volwassen patiënten die aan studie 2 deelnamen, meldden 7 patiënten (14%) in totaal 10 hyperammoniëmisches crisissen tijdens de behandeling met glycerolfenylbutyraat, vergeleken met 9 patiënten (18%) die in totaal 15 crisissen melden in de 12 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek terwijl ze met natriumfenylbutyraat werden behandeld.

Pediatrische patiënten

Klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten met UCD's

De werkzaamheid van glycerolfenylbutyraat werd geëvalueerd bij pediatrische patiënten van 2 maanden tot 17 jaar oud met deficiënties in OTC, ASS, ASL en ARG in 2 *open-label* onderzoeken met vaste volgorde waarbij natriumfenylbutyraat werd overgeschakeld naar gelijkwaardige doseringen van glycerolfenylbutyraat (studie 3 en 4). Studie 3 duurde 14 dagen en studie 4 duurde 10 dagen.

Glycerolfenylbutyraat bleek niet inferieur te zijn aan natriumfenylbutyraat met betrekking tot ammoniakbeheersing in de twee pediatrische studies. In de samengevoegde analyse van de kortdurende studies bij kinderen (studie 3 en studie 4) was de ammoniakspiegel in het plasma significant lager na het overschakelen naar glycerolfenylbutyraat; de ammoniak-AUC_{0-24u} was respectievelijk 626,79 en 871,72 (micromol/l)*uur gedurende behandeling met glycerolfenylbutyraat en natriumfenylbutyraat (n = 26, verhouding van de geometrische gemiddelden 0,79; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,647; 0,955).

Gemiddelde glutaminespiegels in het bloed waren ook niet-significant lager na behandeling met glycerolfenylbutyraat vergeleken met behandeling met natriumfenylbutyraat met $-45,2 \pm 142,94$ micromol/l ($p = 0,135$, paarsgewijze *t*-test; $p = 0,114$, Wilcoxon-rangtekentoets).

Open-label, niet gecontroleerde verlengingsstudies bij pediatrische patiënten

Langetermijn (12 maanden), niet gecontroleerde, *open-label* studies werden uitgevoerd om de maandelijks ammoniakbeheersing en hyperammoniëmisches crisis gedurende 12 maanden te beoordelen in drie studies (studie 2, waarin ook volwassenen werden opgenomen, en verlengingen van studies 3 en 4). In totaal werden 49 kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 17 jaar met deficiënties in OTC, ASS, ASL en ARG opgenomen, en allen behalve 1 waren overgeschakeld van natriumfenylbutyraat naar glycerolfenylbutyraat. Gemiddelde veneuze ammoniakwaarden in de nuchtere toestand waren gedurende de langetermijnbehandeling met glycerolfenylbutyraat binnen normale grenzen (variërend van: 17-25 micromol/l). Van de 49 pediatrische patiënten die aan deze verlengingsstudies deelnamen, meldden 12 patiënten (25%) in totaal 17 hyperammoniëmisches crisissen tijdens de behandeling met glycerolfenylbutyraat, vergeleken met 38 crisissen bij 21 patiënten (43%) in de 12 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek terwijl ze met natriumfenylbutyraat werden behandeld.

Er is een *open-label* langetermijnstudie (studie 5) uitgevoerd ter evaluatie van de ammoniakbeheersing bij pediatrische patiënten met UCD. In de studie werden in totaal 45 pediatrische patiënten met een leeftijd van 1 tot en met 17 jaar met UCD opgenomen die studie 2 en de veiligheidsverlengingen van studie 3 en 4 hadden voltooid. De duur van deelname aan de studie varieerde van 0,2 tot 5,9 jaar. Veneuze ammoniakspiegels werden minstens om de 6 maanden gecontroleerd. Gemiddelde veneuze ammoniakwaarden bij pediatrische patiënten in studie 5 waren binnen normale grenzen tijdens langetermijnbehandeling (24 maanden) met glycerolfenylbutyraat (bereik: 15-25 micromol/l). Van de 45 pediatrische patiënten die deelnamen aan de *open-label* behandeling met glycerolfenylbutyraat, meldden 11 patiënten (24%) in totaal 22 hyperammoniëmisches crisissen.

In een aanvullend niet-gecontroleerd, open-label, klinisch langetermijnonderzoek (24 maanden) is de veiligheid van RAVICTI beoordeeld bij 16 UCD-patiënten jonger dan 2 maanden en 10 pediatrische patiënten met UCD's in de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar.

Onderzoek bij kinderen jonger dan 2 maanden

In totaal namen 16 pediatrische patiënten met UCD's, die jonger waren dan 2 maanden deel aan een niet-gecontroleerd, open-label langetermijnonderzoek (24 maanden) waarin 10 patiënten overschakelden van natriumfenylbutyraat naar RAVICTI. Drie patiënten waren niet eerder behandeld, en bij nog drie patiënten werden intraveneus natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat geleidelijk afgebouwd terwijl RAVICTI werd ingesteld. Alle patiënten gingen met succes binnen 3 dagen over op RAVICTI, waarbij met succes overgaan was gedefinieerd als: geen tekenen en symptomen van hyperammoniëmie en een veneuze-ammoniawaarde lager dan 100 micromol/l. De gemiddelde, genormaliseerde veneuze-ammoniawaarden bij pediatrische patiënten jonger dan 2 maanden lagen gedurende langdurige behandeling met glycerolfenylbutyraat binnen de limieten voor normaal (bereik: 35 tot 94 micromol/l).

Hyperammoniëmie werd gemeld bij 5 (50%) proefpersonen jonger dan 1 maand (allemaal ernstig maar niet-fataal) en 1 proefpersoon (16,7%) in de leeftijd van 1-2 maanden (niet-ernstig), wat consistent is met ernstiger soorten ziekten die in de neonatale periode worden gediagnosticeerd. Bij 4 van de 5 proefpersonen jonger dan 1 maand waren mogelijke risicofactoren infectieuze precipitaten, hyperammoniëmiscie crisis bij baseline, en gemiste dosis. Er werd geen trigger door precipitaat of een gemiste dosis gemeld voor de andere twee proefpersonen (1 in de leeftijd jonger dan 1 maand, 1 in de leeftijd van 1-2 maanden). Bij drie proefpersonen jonger dan 1 maand werd de dosis aangepast.

Onderzoek bij kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar

In totaal namen 10 pediatrische patiënten met UCD's, in de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar deel aan een niet-gecontroleerd, open-label langetermijnonderzoek (24 maanden) waarin 6 patiënten overschakelden van natriumfenylbutyraat naar RAVICTI en 1 patiënt overschakelde van natriumfenylbutyraat en natriumbenzoaat. Twee patiënten waren niet eerder behandeld, en bij nog één patiënt werd intraveneus natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat geleidelijk afgebouwd terwijl RAVICTI werd ingesteld.

Negen patiënten gingen met succes binnen 4 dagen over op RAVICTI, met daarna 3 dagen observatie duurde dit in totaal 7 dagen, waarbij met succes overgaan was gedefinieerd als: geen tekenen en symptomen van hyperammoniëmie en een veneuze-ammoniawaarde lager dan 100 micromol/l. Eén andere patiënt kreeg op dag 3 van de toediening hyperammoniëmie en had chirurgische complicaties (darmperforatie en peritonitis) na een jejunostomie op dag 4. Deze patiënt ontwikkelde hyperammoniëmiscie crisis op dag 6 en overleed daarna als gevolg was sepsis door peritonitis die geen verband hield met het geneesmiddel. Hoewel twee patiënten op dag 7 ammoniawaarden hadden van respectievelijk 150 micromol/l en 111 micromol/l, had geen van beiden bijbehorende tekenen en symptomen van hyperammoniëmie.

Drie patiënten meldden in totaal 7 hyperammoniëmiscie crises, gedefinieerd als het hebben van tekenen en symptomen die consistent zijn met hyperammoniëmie (zoals vaak braken, nausea, hoofdpijn, lethargie, prikkelbaarheid, strijdbaarheid en/of somnolentie), gepaard gaand met hoge veneuze-ammoniawaarden, waarvoor medische interventie nodig was. Hyperammoniëmiscie crises uitten zich door braken, infectie van de bovenste luchtwegen, gastro-enteritis, verminderde calorische inname, of er werden geen identificerende uitingen vastgesteld (3 voorvallen). Er was nog één patiënt die één veneuze-ammoniawaarde hoger dan 100 micromol/l had die niet gepaard ging met een hyperammoniëmiscie crisis.

Bijwerkingen worden weergegeven in rubriek 4.8.

Het omkeren van de reeds bestaande neurologische stoornis is onwaarschijnlijk na behandeling en neurologische achteruitgang kan bij sommige patiënten blijven doorgaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

RAVICTI is een progeneesmiddel van PBA. Na orale inname wordt PBA in het maag-darmstelsel door pancreasenzymen van de glycerolhoofdketen losgekoppeld. PBA, afgeleid van glycerolfenylbutyraat, wordt verder door β -oxidatie omgezet tot PAA.

Bij gezonde, nuchtere volwassen proefpersonen die een enkele orale dosis van 2,9 ml/m² glycerolfenylbutyraat toegediend kregen, traden piekplasmaconcentraties van PBA, PAA en PAGN op na respectievelijk 2 uur, 4 uur en 4 uur. Na het toedienen van één dosis van glycerolfenylbutyraat konden plasmaconcentraties van PBA worden gemeten bij 15 van 22 deelnemers op het eerste monstertijdstip na de dosis (0,25 uur). De gemiddelde maximale concentratie ($C_{\max}$) voor PBA, PAA en PAGN was respectievelijk 37,0 mcg/ml, 14,9 mcg/ml en 30,2 mcg/ml. Bij gezonde proefpersonen werd geen intact glycerolfenylbutyraat gevonden in het plasma.

Bij gezonde proefpersonen nam de systemische blootstelling aan PAA, PBA en PAGN toe op dosisafhankelijk wijze. Na 3 dagen lang 4 ml glycerolfenylbutyraat (3 maal per dag [t.i.d.]) waren de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC respectievelijk 66 $\mu\text{g/ml}$ en 930 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ voor PBA en 28 $\mu\text{g/ml}$ en 942 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ voor PAA. In dezelfde studie waren de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC na 6 ml glycerolfenylbutyraat gedurende 3 dagen (t.i.d.), respectievelijk 100 $\mu\text{g/ml}$ en 1.400 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ voor PBA en 65 $\mu\text{g/ml}$ en 2.064 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ voor PAA.

Bij volwassen UCD-patiënten die meerdere doses van glycerolfenylbutyraat ontvingen, traden maximale plasmaconcentraties in de *steady-state* ($C_{\max ss}$) van PBA, PAA en PAGN op na respectievelijk 8 uur, 12 uur en 10 uur na de eerste dosis van de dag. Er werd geen intact glycerolfenylbutyraat gevonden in het plasma van UCD-patiënten.

Populatiefarmacokinetische modellering en dosissimulaties suggereren dat PBA de bloedsomloop ongeveer 70-75% langzamer binnenkomt als het oraal als glycerolfenylbutyraat wordt gegeven, vergeleken met natriumfenylbutyraat, en duiden er voorts op dat het lichaamsoppervlak de belangrijkste covariabele is die de variabiliteit in de PAA-klaring verklaart.

Distributie

De mate van het binden van ¹⁴C-gelabelde metabolieten door menselijk plasmaproteïne was *in vitro* 80,6% tot 98,0% voor PBA (over 1-250 $\mu\text{g/ml}$), en 37,1% tot 65,6% voor PAA (over 5-500 $\mu\text{g/ml}$). De proteïnebinding van PAGN was 7% tot 12% en er werden geen concentratie-effecten waargenomen.

Biotransformatie

Na orale toediening hydrolyseren pancreasenzymen glycerolfenylbutyraat en laten PBA los. PBA ondergaat β -oxidatie tot PAA, wat in de lever en de nieren door het enzym fenylacetyl-CoA:L-glutamine-N-acetyltransferase met glutamine wordt geconjugeerd om PAGN te vormen. PAGN wordt vervolgens in de urine uitgescheiden.

Verhogingen in de verhouding van PAA in het plasma tot PAGN bij toenemende dosis en toenemende ernst van leverinsufficiëntie duiden op verzadiging van conjugatie van PAA en glutamine om PAGN te vormen.

Bij gezonde proefpersonen was de verhouding van gemiddelde $\text{AUC}_{0-23\text{u}}$ van PAA tot PAGN na het toedienen van 4 ml, 6 ml en 9 ml, 3 maal daags gedurende 3 dagen, respectievelijk 1, 1,25 en 1,6. In een afzonderlijke studie bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pugh B en C) varieerden de verhoudingen van gemiddelde waarden voor PAA tot PAGN bij alle patiënten die gedoseerd werden met 6 ml en 9 ml tweemaal daags van 0,96 tot 1,28 en bij patiënten die gedoseerd werden met 9 ml tweemaal daags van 1,18-3,19.

De specifieke activiteit van lipasen voor glycerolfenylbutyraat was in in-vitrostudies in de volgende afnemende volgorde te zien: pancreastriglyceridelipase, carboxylesterlipase en pancreas-lipase-gerelateerd eiwit 2. Bovendien werd glycerolfenylbutyraat *in vitro* gehydrolyseerd door esterasen in menselijk plasma. In deze in-vitrostudies produceerde het volledig verdwijnen van glycerolfenylbutyraat geen molair equivalent PBA, wat wijst op het vormen van mono- of bis-ester metabolieten. Het vormen van mono- of bis-esters is echter bij mensen niet bestudeerd.

Eliminatie

Het gemiddelde (SD) percentage van toegediend PBA dat als PAGN werd uitgescheiden was ongeveer 68,9% (17,2) bij volwassenen en 66,4% (23,9) bij pediatrische UCD-patiënten in de *steady-state*. PAA en PBA vertegenwoordigen minder belangrijke metabolieten in de urine, elk goed voor < 1% van de toegediende dosis van PBA.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

In een studie bij patiënten met klinisch gedecompenseerde cirrose en hepatische encefalopathie (Child-Pugh B en C) was de gemiddelde $C_{\max}$ van PAA 144 $\mu\text{g/ml}$ (variërend van: 14-358 $\mu\text{g/ml}$) na dagelijks doseren met 6 ml glycerolfenylbutyraat tweemaal daags, terwijl de gemiddelde $C_{\max}$ van PAA 292 $\mu\text{g/ml}$ was (variërend van: 57-655 $\mu\text{g/ml}$) na dagelijks doseren met 9 ml glycerolfenylbutyraat tweemaal daags. De verhouding van gemiddelde waarden voor PAA tot PAGN bij alle patiënten die gedoseerd werden met 6 ml b.i.d. varieerde van 0,96 tot 1,28 en bij patiënten die gedoseerd werden met 9 ml tweemaal daags van 1,18-3,19. Na meerdere doses was een PAA-concentratie > 200 $\mu\text{g/l}$ geassocieerd met een verhouding van PAA- tot PAGN-concentraties in het plasma hoger dan 2,5.

Deze bevindingen geven gezamenlijk aan dat omzetting van PAA tot PAGN verminderd kan zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en dat een verhouding van PAA tot PAGN in het plasma > 2,5 patiënten identificeert met een risico op verhoogde PAA-niveaus.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van glycerolfenylbutyraat bij patiënten met verminderde nierfunctie, waaronder degenen met terminale nierinsufficiëntie (ESRD, *end-stage renal disease*) of degenen die hemodialyse ondergaan, is niet onderzocht.

Geslacht

Bij gezonde volwassen vrijwilligers werd voor alle metabolieten een geslachtsgebonden effect aangetoond, waarbij vrouwen bij een gegeven dosisniveau over het algemeen hogere plasmaconcentraties van alle metabolieten hadden dan mannen. Bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers was de gemiddelde $C_{\max}$ voor PAA 51% en 120% hoger dan bij mannelijke vrijwilligers na het toedienen van respectievelijk 4 ml en 6 ml 3 maal daags gedurende 3 dagen. De dosisgenormaliseerde gemiddelde $\text{AUC}_{0-23\text{u}}$ voor PAA was 108% hoger bij vrouwen dan bij mannen. De dosering bij UCD-patiënten moet echter worden geïndividualiseerd op basis van de specifieke metabole behoeften en resterende enzymcapaciteit van de patiënt, ongeacht het geslacht.

Pediatrische patiënten

Populatiefarmacokinetische modellering en dosissimulaties suggereren dat het lichaamsoppervlak de belangrijkste covariabele is die de variabiliteit in de PAA-klaring verklaart. PAA-klaring was 7,1 l/u, 10,9 l/u, 16,4 l/u en 24,4 l/u bij UCD-patiënten in de leeftijd van respectievelijk ≤ 2 , 3 tot 5, 6 tot 11 en 12 tot 17 jaar. Bij 16 pediatrische UCD-patiënten jonger dan 2 maanden was de PAA-klaring 3,8 l/uur. Bij 7 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar die tot 12 maanden RAVICTI kregen, stegen de concentraties van PAA, PBA en PAGN gedurende de behandelperiode niet, en de totale mediane PAA-, PBA- en PAGN-concentraties bij deze patiënten waren vergelijkbaar met die waargenomen bij oudere leeftijdsgroepen van pediatrische patiënten.

De gemiddelde verhouding van piekwaarden van PAA tot PAGN was bij UCD-patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot 2 maanden hoger (gemiddelde: 1,65; bereik 0,14 tot 7,07) dan voor UCD-patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar (gemiddelde 0,59; bereik 0,17 tot 1,21). Er werd geen PAA-toxiciteit waargenomen bij de proefpersonen jonger dan 2 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Carcinogenese

In een onderzoek bij ratten veroorzaakte glycerolfenylbutyraat een statistisch significante toename in de incidentie van pancreaseilandceladenoom, carcinoom, en gecombineerd adenoom of carcinoom bij mannetjes en vrouwtjes, bij een dosis van 4,7 en 8,4 maal de dosis voor volwassen patiënten (6,87 ml/m²/dag gebaseerd op gecombineerde AUC's voor PBA en PAA). De incidentie van de volgende tumoren was ook toegenomen bij vrouwelijke ratten: folliculair schildklieradenoom, carcinoom en gecombineerd adenoom of carcinoom, gecombineerd adenoom of carcinoom van de bijnierschors, cervicaal schwannoom, uterine endometriumpolipen/stromale polipen en gecombineerde polipen of sarcoom.

Glycerolfenylbutyraat was niet tumorigeen bij doseringen tot 1.000 mg/kg/dag in een onderzoek bij muizen van 26 dagen.

Glycerolfenylbutyraat is onderzocht in een reeks genotoxiciteitsstudies *in vitro* en *in vivo* en vertoonde geen genotoxische effecten.

Beperking van de vruchtbaarheid

Glycerolfenylbutyraat had geen effect op de vruchtbaarheid of voortplantingsfunctie bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij klinische blootstellingsniveaus, maar bij orale doseringen tot ongeveer 7 maal de dosis voor volwassen patiënten werd maternale toxiciteit alsmede toxiciteit bij mannelijke dieren waargenomen en het aantal niet-levensvatbare embryo's nam toe.

Ontwikkelingsstudies

Orale toediening van glycerolfenylbutyraat tijdens de periode van organogenese bij ratten en konijnen had geen effect op de embryofetale ontwikkeling bij respectievelijk 2,7 en 1,9 maal de dosis voor volwassen patiënten. Maternale toxiciteit en bijwerkingen op de embryofetale ontwikkeling, waaronder verminderd foetaal gewicht en cervicale ribben, werden echter waargenomen in een onderzoek bij ratten met een dosis van ongeveer 6 maal de dosis voor volwassen patiënten, op basis van gecombineerde AUC's voor PBA en PAA. Er werden geen abnormaliteiten in de ontwikkeling waargenomen bij ratten tot en met dag 92 postnataal na orale toediening bij drachtige ratten, tijdens organogenese en lactatie.

Onderzoek bij jonge dieren

In een onderzoek met jonge ratten met een dagelijkse dosering op postnatale dag 2 tot en met bevruchting en zwangerschap na maturatie, was het uiteindelijke lichaamsgewicht op dosisafhankelijke wijze met respectievelijk 16% en 12% verlaagd bij mannetjes en vrouwtjes. De vruchtbaarheid (aantal drachtige ratten) verminderde met maximaal 25% bij een dosis van 2,6 maal de dosis voor volwassen patiënten. Embryonale toxiciteit (toegenomen resorpties) en verminderde worpgrootte werden ook waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na het eerste openen van de fles met het geneesmiddel moet het geneesmiddel binnen 14 dagen worden gebruikt en moet de fles worden weggegooid zelfs als deze niet leeg is.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, type III glazen fles met een (HDPE) kindveilige sluiting van hogedichtheidspolyethyleen met geïntegreerde spuitinzet.

Elke fles bevat 25 ml vloeistof.

Verpakkingsgrootte: 1 fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Op basis van het voorgeschreven doseervolume dienen patiënten te worden geadviseerd CE-gemarkeerde orale spuiten met een geschikte maat voor de dosis en compatibel met de spuitinzet in de fles aan te schaffen bij de apotheek.

Er moet één doseerspuit voor orale toediening per dag worden gebruikt. De doseerspuit voor orale toediening mag tussen de dagelijkse doseringen niet worden gespoeld, omdat de introductie van water degradatie van glycerolfenylbutyraat veroorzaakt. De doseerspuit voor orale toediening moet na de laatste dosis van elke dag worden weggegooid.

De chemische compatibiliteit van glycerolfenylbutyraat met siliconen neus-, nasojejunale of maagsondes van medische kwaliteit is aangetoond. In-vitro-onderzoek waarbij het percentage teruggevonden totale dosis die via een neus- of maagsonde was toegediend werd beoordeeld, toonde aan dat het percentage teruggevonden dosis > 99% was voor doses van > 1 ml en 70% voor een dosis van 0,5 ml. Het wordt daarom aanbevolen dat neus-, nasojejunale of maagsondes uitsluitend worden gebruikt om doses van ≥ 1 ml toe te dienen. Als er behoefte is om een dosis van 0,5 ml of minder toe te dienen via een dergelijke neus-, maag- of nasojejunale sonde, moet rekening worden gehouden met de lage teruggevonden dosis.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm

Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1062/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2015

Datum van laatste verlenging: 25/08/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Zweden

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RAVICTI 1,1 g/ml vloeistof voor oraal gebruik
glycerolfenylbutyraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 1,1 g glycerolfenylbutyraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Vloeistof voor oraal gebruik.
1 fles van 25 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal of gastro-enteraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Binnen 14 dagen na opening gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1062/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RAVICTI

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RAVICTI 1,1 g/ml vloeistof voor oraal gebruik
glycerolfenylbutyraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 1,1 g glycerolfenylbutyraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Vloeistof voor oraal gebruik.
25 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal of gastro-enteraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Binnen 14 dagen na opening gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1062/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

RAVICTI 1,1 g/ml vloeistof voor oraal gebruik glycerolfenylbutyraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is RAVICTI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is RAVICTI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

RAVICTI bevat de werkzame stof 'glycerolfenylbutyraat' dat wordt gebruikt om zes bekende ureumcyclusstoornissen (UCD's) bij volwassenen en kinderen te behandelen. De UCD's omvatten onder meer tekorten van bepaalde leverenzymen zoals carbamoylfoosfaatsynthetase I (CPS), ornithinecarbamoyltransferase I (OTC), argininosuccinaatsynthetase (ASS), argininosuccinaatlyase (ASL), arginase I (ARG) en ornithinetranslocase-deficiëntie hyperornithinemie-hyperammonieemie-homocitrullinurie-syndroom (HHH).

RAVICTI moet worden gecombineerd met een dieet met een verminderde eiwitname en in sommige gevallen met een dieet met supplementen zoals essentiële aminozuren (arginine, citrulline, eiwitvrije energiesupplementen).

Over ureumcyclusstoornissen

- Bij ureumcyclusstoornissen kan het lichaam het stikstof van het voedsel dat wij eten niet verwijderen.
- Normaal gesproken verandert het lichaam het extra stikstof in het eiwit in een afvalstof die 'ammoniak' heet. De lever verwijdert het ammoniak dan uit het lichaam door een cyclus die de ureumcyclus wordt genoemd.
- Bij ureumcyclusstoornissen kan het lichaam niet voldoende leverenzymen maken om het extra stikstof te verwijderen.
- Dit betekent dat ammoniak zich in het lichaam ophoopt. Als het ammoniak niet uit het lichaam wordt verwijderd, kan het de hersenen beschadigen en leiden tot een laag bewustzijnsniveau of coma.
- Ureumcyclusstoornissen komen zelden voor.

Hoe RAVICTI werkt

RAVICTI helpt het lichaam om afvalstikstof te verwijderen. Dit vermindert de hoeveelheid ammoniak in uw lichaam.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor glycerolfenylbutyraat.
- U heeft acute hyperammoniëmie (hoge ammoniakspiegels in uw bloed), waarvoor sneller medisch ingrijpen nodig is (zie rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Als u niet zeker weet of het bovenstaande op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u problemen heeft met uw nieren of lever – omdat RAVICTI door de nieren en lever uit uw lichaam wordt verwijderd
- als u problemen heeft met uw alvleesklier, maag of darmen ('ingewanden') - deze organen zijn verantwoordelijk voor de absorptie van RAVICTI in het lichaam

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

In sommige gevallen, zoals een infectie of na een operatie, kan de hoeveelheid ammoniak omhoog gaan ondanks de behandeling met dit geneesmiddel en mogelijk de hersenen beschadigen (hyperammoniemische encefalopathie).

In andere gevallen kan de hoeveelheid ammoniak in het bloed snel omhoog gaan. In dat geval zal RAVICTI niet voorkomen dat de ammoniakspiegel in uw bloed ernstig hoog wordt. Hoge ammoniakspiegels leiden tot misselijkheid, braken of een verward gevoel. **Vertel het uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis als u een van deze verschijnselen opmerkt.**

Er zijn laboratoriumtests nodig zodat uw arts de correcte dosis voor u kan bepalen en onderhouden.

RAVICTI moet worden gebruikt met een eiwitarm dieet.

- Dit dieet wordt speciaal voor u door uw arts en diëtist(e) ontwikkeld.
- U moet zich strikt aan de dieetregels houden.
- U moet gedurende uw gehele leven behandeld worden en zich aan het dieet houden, tenzij u een succesvolle levertransplantatie heeft ondergaan.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast RAVICTI nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen neemt; deze kunnen minder effectief zijn wanneer ze met RAVICTI worden gebruikt. Als u deze geneesmiddelen inneemt, moet u misschien regelmatig bloedonderzoek ondergaan:

- midazolam en barbituraten - gebruikt voor kalmering, slaapproblemen of epilepsie
- anticonceptiemiddelen

Zeg het ook tegen uw arts als u de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat ze de hoeveelheid ammoniak in uw lichaam kunnen verhogen of veranderen hoe RAVICTI werkt:

- corticosteroïden - gebruikt om ontstoken delen van het lichaam te behandelen
- valproaat - een geneesmiddel voor epilepsie
- haloperidol - gebruikt om sommige geestelijke gezondheidsproblemen te behandelen
- probenecide - om hoge concentraties urinezuur in het bloed te behandelen die jicht kunnen veroorzaken ('hyperurikemie')
- lipaseremmers (zoals orlistat) - gebruikt om zwaarlijvigheid te behandelen

- lipase in pancreasenzymvervangende behandelingen

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), overleg dan met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

- Als u zwanger bent, neem dan contact op uw arts voordat u RAVICTI gaat innemen. Als u zwanger wordt terwijl u RAVICTI gebruikt, neem dan contact op met uw arts. RAVICTI moet niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, omdat het risico voor uw ongeboren baby niet kan worden uitgesloten.
- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met RAVICTI. Overleg met uw arts wat de beste wijze van anticonceptie voor u is.
- U moet met uw arts overleggen voordat u van plan bent borstvoeding te geven terwijl u RAVICTI gebruikt. Dit is, omdat RAVICTI in de moedermelk terecht kan komen en risico voor de pasgeborene/baby niet kan worden uitgesloten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

RAVICTI kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. U kunt zich duizelig voelen of hoofdpijn hebben als u RAVICTI inneemt. Bestuur geen voertuig en gebruik geen machines als u last heeft van deze bijwerkingen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U moet een speciaal eiwitarm dieet volgen tijdens uw behandeling met RAVICTI.

- Dit dieet wordt voor u samengesteld door uw arts en diëtiste.
- U moet dit dieet nauwgezet volgen.
- Mogelijk moet u aanvullende aminozuurformuleringen gebruiken.
- U moet uw behandeling en het dieet uw leven lang volgen, tenzij u een succesvolle levertransplantatie ondergaat.

De aanbevolen dosering

Uw arts zal u vertellen hoeveel RAVICTI u elke dag moet nemen.

- Uw dagelijkse dosis is afhankelijk van uw grootte en gewicht, de hoeveelheid eiwit in uw dieet en de algehele mate van uw ureumcyclusstoornis.
- Uw arts kan u een lagere dosis geven als u nier- of leverproblemen heeft.
- Uw bloed moet regelmatig worden onderzocht zodat uw arts de juiste dosis voor u kan vaststellen.
- Uw arts kan u vertellen om RAVICTI vaker dan 3 maal per dag in te nemen. Bij kleine kinderen kan dit 4 tot 6 maal per dag zijn. Er dient ten minste 3 uur tussen elke dosis te liggen.

Dit geneesmiddel innemen

Uw arts zal u vertellen hoe u RAVICTI vloeistof voor oraal gebruik moet innemen. Deze kan op de volgende manieren worden ingenomen:

- via de mond
- door een slangetje dat door uw buik naar de maag gaat - dat heet een 'maagsonde'
- door een slangetje dat door uw neus naar de maag gaat - dat heet een 'neussonde'

Neem RAVICTI via de mond in tenzij anders voorgeschreven door uw arts.

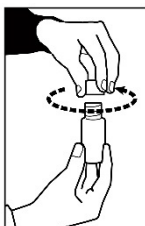
RAVICTI en maaltijden

Neem RAVICTI met of direct na een maaltijd in. Bij kleine kinderen moet het geneesmiddel tijdens of direct na een voeding worden toegediend.

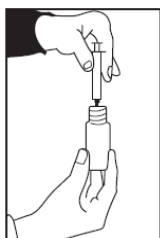
Het afmeten van de dosis

- Gebruik een doseerspuit voor orale toediening om uw dosis af te meten.
- U moet RAVICTI met een doseerspuit voor orale toediening hebben om de juiste hoeveelheid RAVICTI toe te kunnen dienen.

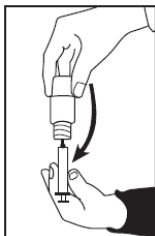
1. Open de fles met RAVICTI door op de dop te drukken en deze naar links te draaien.



2. Steek de punt van de doseerspuit voor orale toediening in de geïntegreerde spuitinzet in de fles.

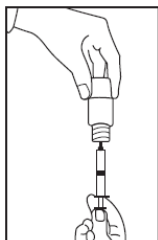


3. Houd de fles op zijn kop met de doseerspuit voor orale toediening in de connector.

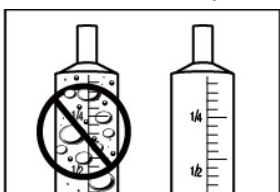


4. Vul de doseerspuit voor orale toediening met de hoeveelheid RAVICTI-vloeistof die uw arts u voorgeschreven heeft door de zuiger naar beneden te trekken.

- Opmerking: gebruik indien mogelijk de doseerspuit voor orale toediening die wat volume betreft het dichtst in de buurt komt (maar niet kleiner is) dan de aanbevolen dosis (b.v. als de dosis 0,8 ml is, gebruik dan een doseerspuit van 1 ml voor orale toediening).



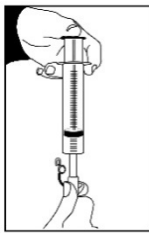
5. Tik op de doseerspuit voor orale toediening om luchtbelletjes te verwijderen, en zorg ervoor dat u hem met de juiste hoeveelheid vloeistof heeft gevuld.



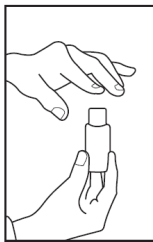
6. Slik de vloeistof uit de doseerspuit voor orale toediening door of bevestig de doseerspuit voor orale toediening aan de maag- of neussonde.



7. **Belangrijke opmerking:** Voeg RAVICTI niet toe aan grotere volumes vloeistof, zoals water of sap, en roer het er niet in, omdat glycerolfenylbutyraat zwaarder is dan de meeste vloeistoffen. Het mengen van RAVICTI met grote hoeveelheden vloeistof kan er toe leiden dat u niet de volledige dosis krijgt.
8. RAVICTI kan aan een kleine hoeveelheid zacht voedsel worden toegevoegd, zoals ketchup, medische formules, appelmoes en pompoenpuree.
9. Als het volume van uw doseerspuit voor orale toediening kleiner is dan uw voorgeschreven dosis, moet u deze stappen herhalen om uw volledige dosis te krijgen. Gebruik één doseerspuit voor orale toediening voor alle doseringen die per dag worden ingenomen.
10. Nadat u uw volledige dosis heeft ingenomen, drinkt u wat water om ervoor te zorgen dat er geen geneesmiddel in uw mond is achtergebleven, of spoelt u de maag- of neussonde met 10 ml water met behulp van een nieuwe doseerspuit voor orale toediening. De doseerspuit die is gebruikt om de maag- of neussonde te spoelen mag niet worden gebruikt om de dosis RAVICTI af te meten, om te voorkomen dat er water in het geneesmiddel komt.



11. Sluit de fles door de dop erop te draaien.



12. **Belangrijke opmerking:** Spoel de doseerspuit voor orale toediening niet uit tussen de dagelijkse doses, omdat RAVICTI wordt afgebroken door het toevoegen van water. Als RAVICTI in aanraking komt met water, dan wordt de vloeistof troebel. Bewaar tussen de doses de fles en de doseerspuit voor orale toediening op een schone, droge plek.
13. Gooi de doseerspuit voor orale toediening na de laatste dosis van de dag weg. Gebruik de doseerspuit voor orale toediening niet opnieuw om op een andere dag een dosis RAVICTI af te meten.
14. U moet overblijvende ongebruikte spuiten bewaren om deze met een andere fles te gebruiken. Gooi alle flessen na 14 dagen weg.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u meer van dit geneesmiddel ingenomen dan de bedoeling was? Neem dan contact op met een arts.

Als u een van de volgende symptomen opmerkt, raadpleeg dan een arts of ga naar een ziekenhuis, want dit kunnen klachten zijn van een overdosis of een hoge ammoniakspiegel:

- zich slaperig, moe, licht in het hoofd of soms in de war voelen
- hoofdpijn
- veranderde smaakzin
- moeite met horen
- zich gedesoriënteerd voelen
- minder goed dingen kunnen onthouden
- bestaande neurologische aandoeningen kunnen erger worden

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet, neemt u deze in zodra u hieraan denkt. Voor volwassenen geldt echter dat als de volgende dosis in minder dan 2 uur is, u deze moet overslaan en de volgende dosis zoals gebruikelijk moet innemen.

Bij kinderen: als de volgende dosis in minder dan 30 minuten is, sla deze dan over en geef de volgende dosis zoals gebruikelijk.

- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U dient dit geneesmiddel uw hele leven in te nemen en een speciaal eiwitarm dieet te volgen. Stop niet met het innemen van RAVICTI zonder uw arts te raadplegen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts als u bijwerkingen opmerkt.

De volgende bijwerkingen kunnen met dit geneesmiddel optreden:

Vaak: kunnen optreden bij maximaal 1 op 10 personen

- opgeblazen gevoel of pijn in de maag, verstopping, diarree, brandend maagzuur, winderigheid, braken, misselijkheid, pijn in de mond, kokhalzen
- zwelling van handen of voeten, zich moe voelen
- duizelig voelen, hoofdpijn of beven
- verminderde of toegenomen eetlust
- sommige voedselsoorten niet willen eten
- bloeden tussen de menstruaties door
- acne, abnormale geur van de huid
- tests tonen verhoogde leverenzymen, verstoring van zouten in het bloed, lage niveaus van een type witte bloedcellen ('lymfocyten') of lage niveaus van vitamine D

Soms: kunnen optreden bij maximaal 1 op 100 personen

- droge mond, oprispingen, maagpijn of ongemak, veranderingen in uw ontlasting zoals vette ontlasting, dringend naar de WC moeten, pijnlijke stoelgang, ontsteking van mond en lippen
- een hongerig gevoel, verhoogde temperatuur
- opvliegers
- pijn in de galblaas
- pijn in de blaas
- rugpijn, zwelling van de gewrichten, spierspasmen, pijn in de armen of benen, hielspoor
- virale darminfectie
- gevoel van prikkelingen en tintelingen, zich erg onrustig voelen, slaperigheid, sufheid, problemen met spraak, zich in de war of gedeprimeerd voelen, verandering van smaak

- menstruaties stoppen of zijn onregelmatig
- stemafwijking, neusbloedingen, verstopte neus, zere of pijnlijke keel
- haaruitval, meer dan normaal zweten, jeukende huiduitslag
- onregelmatige hartslag
- verminderde schildklierfunctie
- gewichtsverlies of gewichtstoename
- tests tonen hogere of lagere kaliumspiegel in uw bloed
- tests tonen hogere spiegels van triglyceriden, ‘*low-density*’-lipoproteïne (LDL) of witte bloedcellen in uw bloed
- tests tonen een abnormaal ecg ('elektrocardiogram')
- tests tonen dat de protrombinetijd langer is
- tests tonen een laag albuminegehalte in uw bloed

Bijwerkingen bij kinderen jonger dan 2 maanden

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in een klinisch onderzoek met 16 patiënten jonger dan 2 maanden:

- diarree, verstopping (obstipatie), winderigheid, terugstromen van maaginhoud in de slokdarm, slecht eten
- huiduitslag
- minder rode bloedcellen
- meer bloedplaatjes (kunnen bloedpropjes veroorzaken)
- verhoogde leverenzymen
- verlaagde aminozuurspiegels

Bijwerkingen bij kinderen van 2 maanden tot 2 jaar

- diarree, verstopping (obstipatie)
- eczeem, nagelrichels, uitslag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik RAVICTI niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Zodra de fles open is, moet u uw geneesmiddel binnen 14 dagen na opening gebruiken. Gooi de fles weg zelfs als die niet leeg is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is glycerolfenylbutyraat.

- Elke ml vloeistof bevat 1,1 g glycerolfenylbutyraat. Dit komt overeen met een dichtheid van 1,1 g/ml.
- Er zijn geen andere stoffen in dit middel.

Hoe ziet RAVICTI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De vloeistof zit in een 25 ml heldere glazen fles met een plastic kindveilige dop.

Om de juiste dosering van dit middel te garanderen, zijn spuiten met CE-markering voor orale toediening met de juiste maat voor de dosis en verenigbaar met de spuitniet verkrijgbaar bij de apotheek. Vraag uw arts of apotheker welk type doseerspuit u nodig heeft op basis van het voorgeschreven dosisvolume.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Zweden

Fabrikant

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Zweden

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.