

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

RAVICTI 1,1 g/ml mikstur

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml væske inneholder 1,1 g glyserolfenylbutyrat. Dette tilsvarer en tetthet på 1,1 g/ml.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Mikstur.

Klar, fargeløs til blek gul væske.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

RAVICTI er indisert til bruk som tilleggsbehandling for kronisk behandling av pasienter med ureasyklusdefekter (UCD-er), inkludert mangel på karbamoylfosfatsyntetase I (CPS), ornitin-karbamoyltransferase (OTC), argininosuccinatsyntetase (ASS), argininosuccinatyase (ASL), arginase I (ARG) og ornitin-translokasemangel hyperammonemi-hyperornitinemi-homocitrullinemi-syndrom (HHH) som ikke kan kontrolleres med proteinreduert kost og/eller aminosyretilskudd.

RAVICTI må brukes med proteinreduert kost og i noen tilfeller kosttilskudd (f.eks. essensielle aminosyrer, arginin, citrullin, proteinfrie kaloritilskudd).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

RAVICTI skal forskrives av en lege med erfaring innen behandling av UCD-er.

#### Dosering

RAVICTI må brukes med proteinreduert kost og noen ganger med kosttilskudd (f.eks. essensielle aminosyrer, arginin, citrullin, proteinfrie kaloritilskudd) avhengig av daglig diettproteininntak som er nødvendig for å fremme vekst og utvikling.

Den daglige dosen skal justeres individuelt i henhold til pasientens toleranse til protein og det daglige proteininntaket som trengs.

Behandlingen med RAVICTI kan være nødvendig live tut, med mindre ortotopisk levertransplantasjon velges.

#### Voksne og barn

Den anbefalte dosen for pasienter som er naïve for fenylbutansyre og for pasienter som bytter fra natriumfenylbutyrat eller natriumfenylacetat/natriumbenzoat injeksjon til RAVICTI er ulike.

Den anbefalte totale daglige dosen med RAVICTI er basert på kroppsoverflate og ligger mellom 4,5 ml/m<sup>2</sup>/dag til 11,2 ml/m<sup>2</sup>/dag (5,3 g/m<sup>2</sup>/dag til 12,4 g/m<sup>2</sup>/dag) og skal ta følgende i vurdering:

Total daglig dose skal deles inn i like mengder og gis med hvert måltid eller mating (f.eks. tre ganger til seks ganger daglig). Hver dose skal rundes opp til nærmeste 0,1 ml for pasienter under 2 år og 0,5 ml for pasienter på 2 år og eldre.

#### Anbefalt startdose hos fenylbutyrat-naïve pasienter

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/dag (9,4 g/m<sup>2</sup>/dag) hos pasienter med et kroppsoverflateareal (BSA) < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/dag (8 g/m<sup>2</sup>/dag) hos pasienter med et BSA ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

#### Startdose hos pasienter som bytter fra natriumfenylbutyrat til RAVICTI

Pasienter som bytter fra natriumfenylbutyrat til RAVICTI skal motta dosen av RAVICTI som inneholder samme mengde fenylbutansyre. Konverteringen er som følger:

- Total daglig dose av RAVICTI (ml) = total daglig dose av natriumfenylbutyrat-tabletter (g) x 0,86
- Total daglig dose av RAVICTI (ml) = total daglig dose av natriumfenylbutyrat-pulver (g) x 0,81

#### Startdose hos pasienter som bytter fra natriumfenylacetat/natriumbenzoat injeksjon til RAVICTI

Når ammoniakknivåene er stabilisert, bør pasienter som bytter fra natriumfenylacetat/natriumbenzoat til RAVICTI motta en dose RAVICTI i det høyere doseringsområdet (11,2 ml/m<sup>2</sup>/dag med målinger av ammoniakknivåer i plasma for videre doseringsveiledning.

For pasienter som er stabilisert og ikke har hyperammonemi, er anbefalt daglig doseskjema på 8,5 ml/m<sup>2</sup>/dag – 11,2 ml/m<sup>2</sup>/dag over en periode på opptil 24 timer som følger:

- Steg 1: 100 % dose med natriumfenylacetat/natriumbenzoat og 50 % dose med RAVICTI i 4–8 timer;
- Steg 2: 50 % dose med natriumfenylacetat/natriumbenzoat og 100 % dose med RAVICTI i 4–8 timer;
- Steg 3: seponering av natriumfenylacetat/natriumbenzoat og full dose med RAVICTI videre i 4–8 timer i henhold til måltidsplan.

For data vedrørende farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaper for denne aldersgruppen, se avsnitt 5.1 og 5.2.

#### Dosejustering og overvåking hos voksne og barn

Den daglige dosen skal justeres individuelt i henhold til pasientens anslåtte ureasynetiske kapasitet, hvis noen, proteintoleranse og daglig inntak av proteinreduert kost som er nødvendig for å fremme vekst og utvikling. Diettprotein er omtrent 16 % nitrogen etter vekt. Gitt at omtrent 47 % av nitrogen gitt som kosttilskudd utskilles som avfall og omtrent 70 % av en administrert 4-fenylbutansyre (PBA)-dose konverteres til urinfenylacetylglutamin (U-PAGN), er en innledende beregnet glyserolfenylbutyrat-dose for en 24-timers periode 0,6 ml glyserolfenylbutyrat per gram proteinreduert kost som inntas per 24 timer antatt at all avfallsnitrogen er dekket av glyserolfenylbutyrat og utskilles som fenylacetylglutamin (PAGN).

#### Justering basert på plasmaammoniakk

Dosen av glyserolfenylbutyrat skal justeres for å produsere et fastende plasmaammoniakknivå som er mindre enn halvparten av øvre grense av normalen (ULN) hos pasienter fra 6 år og opp. Hos spedbarn og unge barn (generelt under 6 år), der det er problematisk å oppnå fastende ammoniakk nivå på grunn av frekvente matinger, skal den første ammoniakk nivå om morgenen holdes under ULN.

#### Justering basert på urinfenylacetylglutamin målinger

U-PAGN-målinger kan brukes til å hjelpe til med veiledningen av glyserolfenylbutyrat-dosejustering og vurdering av samsvar. Hvert gram U-PAGN som skilles ut over 24 timer dekker avfallsnitrogen som genereres fra 1,4 gram diettprotein. Hvis U-PAGN-utskilling er utilstrekkelig for å dekke det daglige diettproteininntaket og fastende ammoniakk er større enn halvparten av anbefalt ULN, skal glyserolfenylbutyrat-dosen justeres oppover. Mengden dosejustering skal virke i mengden diettprotein som ikke har blitt dekket til, slik som indikert av 24-t U-PAGN-nivået og beregnet glyserolfenylbutyrat-dose som er nødvendig per gram diettprotein som inntas.

Spottkonsentrasjoner av U-PAGN under følgende nivåer kan indikere feil legemiddeladministrering og/eller mangel på samsvar:

- 9000 mikrogram (mikrog)/ml for pasienter under 2 år
- 7000 mikrogram (mikrog)/ml for pasienter  $\geq 2$  år med en BSA på  $\leq 1,3$
- 5000 mikrogram (mikrog)/ml for pasienter  $\geq 2$  år med en BSA på  $> 1,3$

Hvis spottkonsentrasjoner av U-PAGN faller under disse nivåene, vurder samsvar med legemiddel og/eller effektiviteten til legemiddeladministreringen (f.eks. via mateslange) og vurder å øke glyserolfenylbutyrat-dosen hos compatible pasienter for å oppnå optimal ammoniakkontroll (innenfor normale grenser for pasienter under 2 år og mindre enn halvparten av ULN hos eldre pasienter når de har fastet).

#### *Justering basert på fenylacetat og fenylacetylglutamin i plasma*

Symptomer på oppkast, kvalme, hodepine, somnolens, forvirring eller søvninghet i fravær av høy ammoniakk eller tilstøtende sykdom kan være tegn på fenyleddiksyre (PAA)-toksisitet (se pkt. 4.4, PAA-toksisitet). Derfor kan måling av PAA- og PAGN-nivåer i plasma være nyttig for å veilede dosering. Forholdet mellom PAA og PAGN i plasma (begge målt i mikrog/ml) har blitt observert å være generelt mindre enn 1 hos pasienter uten PAA-akkumulering. Hos pasienter med et PAA-til-PAGN-forhold som overskrider 2,5 kan det hende at en ytterligere økning av glyserolfenylbutyrat-dosen ikke øker PAGN-dannelsen, selv om plasma-PAA-konsentrasjoner er forhøyet, på grunn av metningen av konjugasjonsreaksjonen. I slike tilfeller kan økning av dosefrekvensen føre til et lavere plasma-PAA-nivå og PAA-til-PAGN-forhold. Ammoniakknivåer må overvåkes nøye ved endring av glyserolfenylbutyrat-dosen.

#### Mangel på N-acetylglutamatsyntase (NAGS) og CITRIN (citrullinanemi type 2).

Sikkerheten og effekten til RAVICTI for behandling av pasienter med mangel på N-acetylglutamatsyntase (NAGS) og CITRIN (citrullinanemi type 2) har ikke blitt bestemt.

#### Pediatrisk populasjon

Dosering er den samme for voksne og pediatriske pasienter.

#### Glemt dose

En glemt dose skal tas så snart man husker på den. Men hvis neste dose skal tas innen 2 timer for voksne og innen 30 minutter for barn, skal den glemte dosen hoppes over og vanlig dosering gjenopptas. Det skal ikke tas en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre (65 år eller eldre)

Kliniske studier av RAVICTI inkluderte ikke tilstrekkelig antall forsøkspersoner  $\geq 65$  år til å bestemme om de reagerer annerledes enn yngre forsøkspersoner. Generelt sett skal dosevalg for en eldre pasient være forsiktig, vanligvis ved å begynne i nedre ende av doseringsområdet og reflektere den større frekvensen av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon og av konkomitant sykdom eller annen legemiddelbehandling.

##### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av at konverteringen av PAA til PAGN forekommer i leveren, kan pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ha redusert konverteringsevne og høyere plasma-PAA og plasma-PAA-til-PAGN-forhold. Derfor skal dosen for voksne og pediatriske pasienter med mild, moderat eller alvorlig grad av nedsatt leverfunksjon startes ved nedre ende av anbefalt doseringsområde (4,5 ml/m<sup>2</sup>/dag) og holdes ved laveste nødvendige dose for å kontrollere pasientens ammoniakknivåer. Et plasma-PAA-til-PAGN-forhold som overskrider 2,5 kan indikere metning av PAA-til-PAGN-konverteringskapasitet og behovet for å redusere doseringen og/eller øke frekvens på dosering. Plasma-PAA-til-PAGN-forholdet kan være nyttig i doseovervåking. (Se pkt. 5.2.)

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke gjennomført noen studier i UCD-pasienter med nedsatt nyrefunksjon; sikkerheten til glyserolfenylbutyrat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ukjent. RAVICTI skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon. Slike pasienter skal helst startes og opprettholdes ved laveste dose som er nødvendig for å kontrollere blodets ammoniakknivåer.

#### Administrasjonsmåte

Oral eller gastroenteral bruk.

RAVICTI skal tas med måltider og administreres direkte inn i munnen via en oral sprøyte. Legemiddelet skal ikke tilsettes eller røres inn i et stort volum av annen væske, da glyserolfenylbutyrat er tyngre enn vann, og dette kan føre til ufullstendig administrering. Kompatibilitetsstudier har blitt gjennomført (se pkt. 4.5). RAVICTI kan tilsettes en liten mengde eplemos, ketchup eller gresskarpuré og skal brukes innen 2 timer ved oppbevaring i romtemperatur (25 °C). Legemidlet kan blandes med ernæringspreparater (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree og Citrulline) og brukes innen 2 timer ved oppbevaring i 25 °C, eller opptil 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap.

Pasientene skal få råd om at CE-merkede orale sprøyter av egnet størrelse for dosen, og som passer med den integrerte sprøyteinnsatsen i flasken, kan kjøpes på apoteket (se pkt. 6.6).

RAVICTI-flasken åpnes ved at lokket trykkes ned og vris til venstre. Tuppen på den orale sprøyten settes på sprøyteinnsatsen og flasken vendes opp-ned med sprøyten fortsatt innsatt. Deretter fylles den orale sprøyten ved at stempelet trekkes ut helt til sprøyten er fylt med forskrevet mengde legemiddel. Den orale sprøyten knipses på slik at luftbobler fjernes, mens det kontrolleres at riktig volum med væske er trukket opp. Væsken kan svelges fra den orale sprøyten, eller den orale sprøyten kan kobles til en nasogastrisk slange eller gastronomislange. Samme orale sprøyte skal brukes til alle doser som tas hver dag. Det er viktig å sørge for at den orale sprøyten holdes ren og tørr mellom doseintervallene. Den orale sprøyten skal ikke skylles mellom de daglige dosene, da tilstedeværelse av vann gjør at glyserolfenylbutyrat brytes ned. Flasken skal lukkes ordentlig etter bruk. Den orale sprøyten skal kastes etter dagens siste dose.

RAVICTI kan også administreres gjennom CE-merket nasogastrisk eller gastrostomislange i medisinsk silikon for pasienter som ikke er i stand til å ta legemidlet gjennom munnen.

For mer informasjon om administrasjonsmåte og kompatibilitets/bruksstabilitetsstudier se pkt. 6.6.

#### Klargjøring for administrering med nasogastrisk slange eller gastrostomislange:

*In vitro*-studier som evaluerer prosentandelen recovery av total dose som leveres med nasogastrisk, nasojejunal eller gastrostomislange i medisinsk silikon, demonstrerte at prosentandelen av dosen som ble gjenvunnet var > 99 % for doser  $\geq 1$  ml og 70 % for en 0,5 ml dose. For pasienter som kan svelge væsker skal RAVICTI tas oralt, selv for de med nasogastrisk og/eller gastrostomislange. Men for pasienter som ikke kan svelge væsker, kan en nasogastrisk slange eller en gastrostomislange brukes til å administrere RAVICTI som følger:

- En oral sprøyte skal brukes til å trekke tilbake forskrevet dose av RAVICTI fra flasken.
- Spissen på den orale sprøyten skal plasseres på spissen av gastrostomislangen / den nasogastriske slangen.
- Stempelet til den orale sprøyten skal brukes til å administrere RAVICTI inn i slangen.
- 10 ml vann eller medisinsk morsmelkerstatning skal brukes til å skylle slangen én gang, og skyllingen skal tømmes etter administrering.

Det anbefales ikke å administrere en dose på 0,5 ml eller mindre med nasogastriske, gastronomi eller nasojejunale slanger, med hensyn til den lave gjenvinningen av legemiddelet ved doseringen.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet.
- Behandling av akutt hyperammonemi.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv under behandling med glyserolfenylbutyrat kan akutt hyperammonemi, inkludert hyperammonemisk encefalopati forekomme i en andel av pasientene.

##### Redusert fenylbutyratabsorpsjon i bukspyttkjertelinsuffisiens eller intestinal feilabsorpsjon

Eksokrine bukspyttkjertel-enzymmer hydrolyserer glyserolfenylbutyrat i tynntarmen og separerer aktiv del, fenylbutyrat, fra glyserol. Denne prosessen gjør det mulig å absorbere fenylbutyrat i sirkulasjonen. Bukspyttkjertel-enzymmer i lavt nivå eller som mangler, eller tarmsykdom som fører til feilabsorpsjon av fett, kan føre til redusert eller fraværende forbrenning av glyserolfenylbutyrat og/eller absorpsjon av fenylbutyrat og redusert kontroll over plasmaammoniakk. Ammoniakknivåer skal overvåkes nøye hos pasienter med bukspyttkjertelinsuffisiens eller intestinal feilabsorpsjon.

##### Nevrotoksisitet

Reversible kliniske manifestasjoner som antyder nevrotoksisitet (f.eks. kvalme, oppkast, somnolens) har blitt rapportert i forbindelse med fenylacetatnivåer fra 499–1285 µg/ml hos kreftpasienter som mottok PAA intravenøst. Selv om disse ikke har blitt sett i kliniske studier med UCD-pasienter, skal høye PAA-nivåer mistenkes hos pasienter (spesielt hos barn < 2 måneder) med uforklarlig somnolens, forvirring, kvalme og letargi som har normal eller lav ammoniakk.

Hvis symptomer på oppkast, kvalme, hodepine, somnolens, forvirring eller søvnighet finnes ved fravær av høy ammoniakk eller andre samtidige sykdommer, mål plasma-PAA og plasma-PAA-til-PAGN, skal en reduksjon av glyserolfenylbutyratdosen eller økt dosefrekvens vurderes hvis PAA-nivået overskrider 500 µg/ml og plasma-PAA-til-PAGN-forholdet overskrider 2,5.

##### Overvåkning og laboratorietester

Den daglige dosen skal justeres individuelt i henhold til pasientens anslåtte ureasynthetiske kapasitet, hvis noen, aminosyreprofil, proteintoleranse og daglig diettproteininntak som er nødvendig for å fremme vekst og utvikling. Formuleringer med aminosyretilskudd kan være nødvendig for å opprettholde essensielle aminosyrer og grenede kjedeaminosyrer innenfor normalt område. Ytterligere justering kan være basert på overvåkning av plasmaammoniakk, glutamin, U-PAGN og/eller plasma-PAA og PAGN, samt forholdet plasma-PAA-til-PAGN (se pkt. 4.2).

##### Andre legemidlers potensiale til å påvirke ammoniakk

###### Kortikosteroider

Bruk av kortikosteroider kan forårsake nedbrytning av kroppsprotein og økning av plasmeammoniakknivåer. Overvåk ammoniakknivåene nøye når kortikosteroider og glyserolfenylbutyrat brukes samtidig.

###### Valproatsyre og haloperidol

Hyperammonemi kan indusere av haloperidol og valproat. Overvåk ammoniakknivåene nøye når bruk av valproat eller haloperidol er nødvendig hos UCD-pasienter.

###### Probenecid

Probenecid kan hemme nyreutskilling av metabolitter av glyserolfenylbutyrat inkludert PAGN.

##### Forplantningsdyktige kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon (se pkt. 4.6).

#### Graviditet

RAVICTI skal ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med glyserolfenylbutyrat nødvendig, se pkt. 4.6.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig bruk av legemidler som er kjent for å hemme lipase, bør gis med forsiktighet siden glyserolfenylbutyrat hydrolyseres gjennom forbrenningslipase til fenylbutyratsyre og glyserol. Dette kan være tilknyttet økt risiko for legemiddelinteraksjoner med lipasehemmere og med lipase som finnes i erstatningsterapier for bukspyttkjertelenzymer.

En potensiell virkning på CYP2D6-isoenzymet kan ikke utelukkes, og forsiktighet anbefales for pasienter som mottar legemidler som er CYP2D6-substrater.

Glyserolfenylbutyrat og/eller dets metabolitter, PAA og PBA, har vist seg å være svake indukere av CYP3A4-enzymet *in vivo*. *In vivo*-eksponering overfor glyserolfenylbutyrat har ført til en redusert systemisk eksponering overfor midazolam på omtrent 32 % og en økt eksponering overfor 1-hydroksimetabolitten for midazolam, hvilket antyder at stabil dosering av glyserolfenylbutyrat fører til CYP3A4-induksjon. Potensialet for interaksjon av glyserolfenylbutyrat som en CYP3A4-induser og at disse produktene predominant metaboliseres av CYP3A4-banen er mulig. Derfor kan terapeutiske virkninger og/eller metabolitnivåer av legemidler, inkludert noen orale prevensjonsmidler, som er substrater for dette enzymet reduseres, og deres fulle virkninger kan ikke garanteres etter samadministrering med glyserolfenylbutyrat.

Andre legemidler kan ha potensial til å påvirke ammoniakknivåer så som kortikosteroider, valproinsyre, haloperidol og brobenecid, se pkt. 4.4.

Effektene av glyserolfenylbutyrat på isoenzymet cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) og potensielle interaksjoner med celekoksib har vært undersøkt i mennesker. Det ble ikke påvist interaksjoner.

Virkninger av glyserolfenylbutyrat på andre CYP-isoenzymer har ikke blitt studert hos mennesker og kan ikke ekskluderes.

Kompatibilitetsstudier har vist at glyserolfenylbutyrat har kjemisk og fysisk bruksstabilitet med følgende matvarer og kosttilskudd: eplemos, ketchup, gresskarpuré, samt fem legemiddelformuleringer (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree og Citrulline) som vanligvis forbrukes av UCD-pasienter (se pkt. 4.2)

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Bruken av RAVICTI hos kvinner i fertil alder må ledsages av bruk med effektiv prevensjon (se pkt. 4.4)

#### Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det er begrenset mengde data på bruk av glyserolfenylbutyrat hos gravide kvinner.

Glyserolfenylbutyrat skal ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med glyserolfenylbutyrat nødvendig (se pkt. 4.4).

## Amming

Det er ukjent om glyserolfenylbutyrat eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med glyserolfenylbutyrat skal avsluttes/avstås fra.

## Fertilitet

Glyserolfenylbutyrat hadde ingen virkning på fertiliteten eller den reproduktive funksjonen hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3). Det finnes ingen data for menneskelig fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

RAVICTI kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden behandlingen med glyserolfenylbutyrat kan forårsake svimmelhet eller hodepine (se pkt. 4.8). Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner mens de opplever disse bivirkningene.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurderingen av bivirkninger ble basert på eksponering hos 114 UCD-pasienter (65 voksne og 49 barn på mellom 2 måneder og 17 år) med defekter i CPS, OTC, ASS, ASL, ARG eller HHH over 4 kliniske korttids- og 3 kliniske langtidsstudier, der 90 pasienter fullførte 12 måneders varighet (median eksponering = 51 uker).

På begynnelsen av behandlingen kan det forekomme magesmerter, kvalme, diaré og/eller hodepine; disse reaksjonene forsvinner vanligvis innen noen dager, selv om behandlingen fortsettes. De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $> 5\%$ ) under glyserolfenylbutyratbehandling var diaré, flatulens og hodepine (8,8 % hver); nedsatt appetitt (7,0 %), oppkast (6,1 %) og tretthet, kvalme og unormal hudlukt (5,3 % hver).

Ytterligere bivirkninger er blitt vurdert i en klinisk studie med 16 UCD-pasienter under 2 måneder. Median eksponering var 10 måneder (intervall 2 til 20 måneder).

#### Tabellutformet liste over bivirkninger

Bivirkningene er opplistet nedenfor, etter organklasse og etter frekvens. Frekvens defineres som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Enhver bivirkning som ble rapportert i én pasient oppfylte kriteriene for mindre vanlig. På grunn av sjeldenheten til UCD-populasjonen, samt den lille størrelsen på legemiddelets sikkerhetspopulasjonsdatabase ( $N = 114$ ), er den negative reaksjonsfrekvensen for sjelden og svært sjelden ikke kjent.

**Tabell 1.** Liste over bivirkninger

| Organklasser                        | Frekvens       | Bivirkning                      |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Mindre vanlige | Gastrointestinal virusinfeksjon |
| Endokrine sykdommer                 | Mindre vanlige | Hypotyreoidisme                 |

|                                                           |                |                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              | Vanlige        | Redusert appetitt, økt appetitt                                                                                                                                           |
|                                                           | Mindre vanlige | Hypoaluminemi, hypokalemi                                                                                                                                                 |
| Psykiatriske lidelser                                     | Vanlige        | Mataversjon                                                                                                                                                               |
| Nevrologiske sykdommer                                    | Vanlige        | Svimmelhet, hodepine, skjelving                                                                                                                                           |
|                                                           | Mindre vanlige | Dysgeusi, letargi, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens, taleforstyrrelse                                                                                   |
|                                                           | Mindre vanlige | Forvirrelsestilstand, deprimert stemning                                                                                                                                  |
| Hjertesykdommer                                           | Mindre vanlige | Ventrikkelarytmi                                                                                                                                                          |
| Karsykdommer                                              | Mindre vanlige | Hetetokter                                                                                                                                                                |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | Mindre vanlige | Dysfoni, epistakse, nasal tilstoppethet, orofaryngeal smerte, halsirritasjon                                                                                              |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Vanlige        | Flatulens, diaré, oppkast, kvalme, abdominal smerte, dyspepsi, abdominal distensjon, forstoppelse, oralt ubehag, brekning.                                                |
|                                                           | Mindre vanlige | Abdominalt ubehag, unormal avføring, tørr munn, eruktasjon, avføringstrang, smerter øverst i magen og/eller nederst i magen, smertefull avføring, steatoré, stomatitt     |
| Sykdommer i lever og galleveier                           | Mindre vanlige | Galleblæresmerte                                                                                                                                                          |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Vanlige        | Unormal hudlukt, akne                                                                                                                                                     |
|                                                           | Mindre vanlige | Alpesi, hyperhidrose, pruritis utslätt                                                                                                                                    |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Mindre vanlige | Ryggsmerter, leddhevelse, muskelspasmer, smerter i ekstremitet, plantar fascitt                                                                                           |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Mindre vanlige | Blæresmerte                                                                                                                                                               |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Vanlige        | Metroragi                                                                                                                                                                 |
|                                                           | Mindre vanlige | Amenoré, uregelmessig menstruasjon                                                                                                                                        |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige        | Tretthet, periferalt ødem                                                                                                                                                 |
|                                                           | Mindre vanlige | Sult, pyreksi                                                                                                                                                             |
| Undersøkelser                                             | Vanlige        | Økt aspartataminotransferase (ASAT), økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aniongap, redusert lymfocytelling, redusert vitamin D                                         |
|                                                           | Mindre vanlige | Økt blodkalium, økt blodtriglyserider, unormalt elektrokardiogram, lav tetthets lipoprotein, protrombin tidsforlenget, økt hvit blodcelletelling, økt vekt, redusert vekt |

### Pediatrisk populasjon

Bivirkninger rapportert i flere pediatriske enn voksne pasienter under langtidsbehandling med glyserolfenylbutyrat inkluderte smerte i øvre del av magen (3 av 49 pediatriske [6,1 %] kontra 1 av 51 voksne [2,0 %] og økt aniongap (2 av 49 pediatriske [4,1 %] kontra 0 av 51 voksne [0 %]).

I ytterligere en åpen, ikke-kontrollert klinisk langtidsstudie (24 måneder) er sikkerheten av RAVICTI blitt evaluert hos 16 UCD-pasienter i alderen under 2 måneder og 10 pediatriske pasienter i alderen 2 måneder

til under 2 år. Median eksponering var 10 måneder (område 2 til 20 måneder) og median eksponering i 2 måneder til under 2 år var 9 måneder (område 0,2 til 20,3 måneder). Bivirkningene er oppsummert under.

**Tabell 2.** Liste over bivirkninger hos pasienter i alderen under 2 måneder

| <b>Organklasser</b><br><b>Foretrukket terminologi</b> | <b>Total</b><br><b>(N = 16)</b> |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>         | <b>2 (12,5 %)</b>               |
| Anemi                                                 | 1 (6,3 %)                       |
| Trombocytose                                          | 1 (6,3 %)                       |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>   | <b>1 (6,3 %)</b>                |
| Hypofagi                                              | 1 (6,3 %)                       |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                    | <b>3 (18,8 %)</b>               |
| Diaré                                                 | 2 (12,5 %)                      |
| Forstoppelse                                          | 1 (6,3 %)                       |
| Flatulens                                             | 1 (6,3 %)                       |
| Gastroøsefageal refluks                               | 1 (6,3 %)                       |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                     | <b>3 (18,8 %)</b>               |
| Utslett                                               | 3 (18,8 %)                      |
| <b>Undersøkelser</b>                                  | <b>4 (25 %)</b>                 |
| Redusert aminosyrenivå                                | 1 (6,3 %)                       |
| Forhøyet gamma-glutamyltransferase                    | 1 (6,3 %)                       |
| Forhøyede leverenzymmer                               | 1 (6,3 %)                       |
| Forhøyede transaminaser                               | 1 (6,3 %)                       |

**Tabell 3.** Liste over bivirkninger hos pasienter 2 måneder til under 2 år.

| <b>Organklasser</b><br><b>”Preferred term”</b> | <b>Total</b><br><b>(N = 10)</b> |
|------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>             | <b>2 (20 %)</b>                 |
| Forstoppelse                                   | 1 (10 %)                        |
| Diaré                                          | 1 (10 %)                        |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>              | <b>2 (20 %)</b>                 |
| Eksem                                          | 1 (10 %)                        |
| Rifter i neglene                               | 1 (10 %)                        |
| Utslett                                        | 1 (10 %)                        |

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

PAA, den aktive metabolitten til glyserolfenylbutyrat, er tilknyttet tegn og symptomer på nevrotoksisitet (se pkt. 4.4) og kan akkumuleres i pasienter som mottar en overdose. I tilfelle en overdosering, bør bruken av legemiddelet avsluttes og pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX09

## Virkningsmekanisme

Glyserolfenylbutyrat er et nitrogenbindende legemiddel. Det er et triglyserid som inneholder 3 molekyler av PBA koblet til en glyserol-rygggrad.

UCD-er er arvede defekter i enzymer eller transportører som er nødvendige for syntesen av urea fra ammoniakk ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). Fravær av disse enzymene eller transportørene fører til akkumulering av giftige nivåer av ammoniakk i blodet og hjernen til berørte pasienter. Glyserolfenylbutyrat hydrolyseres av bukspyttkjertellipaser for å gi PBA, som konverteres gjennom betaoksidering til PAA, den aktive delen av glyserolfenylbutyrat. PAA konjugerer med glutamin (som inneholder 2 molekyler av nitrogen) via acetylering i leveren og nyrene for å danne PAGN, som utskilles av nyrene. På molarbasis inneholder PAGN, som urea, 2 mol nitrogen og gir et alternativt transportmiddel for avfallsnitrogenutskilling.

## Farmakodynamiske effekter

### Farmakologiske effekter

I den samlede analysen av studier der pasienter byttet fra natriumfenylbutyrat til glyserolfenylbutyrat, var ammoniakk  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  774,11 og 991,19 [(mikromol/l)\*time] under behandlingen med glyserolfenylbutyrat og natriumfenylbutyrat, henholdsvis ( $n = 80$ , forhold for geometrisk gjennomsnitt 0,84; 95 % konfidensintervaller 0,740, 0,949).

### Kardiologisk elektrofysiologi

Virkningen av flere doser av glyserolfenylbutyrat 13,2 g/dag og 19,8 g/dag (omtrent 69 % og 104 % av maksimal daglig dose) på QTc-intervall ble evaluert i en randomisert, placebo- og aktiv-kontrollert (moksifloksacin 400 mg), fire-behandlingsarm, overkrysningsstudie hos 57 friske forsøkspersoner. Den øvre delen av det ensidige 95 % konfidensintervallet for den største placebo-justerte, baselinje-korrigerede QTc, basert på individuell korreksjonsmetode (QTcl) for glyserolfenylbutyrat var under 10 ms, hvilket demonstrerte at glyserolfenylbutyrat ikke hadde noen forlengende QT/QTc-virkning. Analysesensitivitet ble bekreftet gjennom betydelig QTc-forlengelse av den positive kontrollen, moksifloksacin.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### Kliniske studier hos voksne pasienter med UCD-er

#### *Aktiv-kontrollert, 4-ukers, ikke-underlegenhets-, blindet overkrysningsstudie (studie 1)*

En randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, overkrysnings-, ikke-underlegenhetsstudie (studie 1) sammenlignet tilsvarende doser av glyserolfenylbutyrat med natriumfenylbutyrat ved å evaluere 24-timers venøse ammoniakknivåer hos pasienter med UCD-er som hadde vært på natriumfenylbutyrat før opptak for kontroll av UCD. Pasienter måtte ha en diagnose med UCD som involverte mangel på CPS, OTC eller ASS, bekreftet via enzymatisk, biokjemisk eller genetisk testing. Pasienter skulle ikke ha noen kliniske tegn på hyperammonemi ved opptak og skulle ikke ha lov til å få legemidler som er kjent for å øke ammoniakknivåene (f.eks. valproat), øke proteinkatabolisme (f.eks. kortikosteroider) eller betydelig påvirke nyreclearance (f.eks. probenecid).

Glyserolfenylbutyrat var ikke-underlegen for natriumfenylbutyrat med hensyn til 24-timers AUC for ammoniakk. Førtifire pasienter ble evaluert i denne analysen. Gjennomsnittlig 24-timers AUC-er for venøs ammoniakk under stabil dosering var henholdsvis 866 mikromol/l\*time og 977 mikromol/l\*time med glyserolfenylbutyrat og natriumfenylbutyrat ( $n = 44$ , forhold for geometrisk gjennomsnitt 0,91; 95 % konfidensintervaller 0,799, 1,034).

I overensstemmelse med plasmaammoniakk, var blodglutaminnivåene lavere under glyserolfenylbutyratbehandlingen i sammenligning med natriumfenylbutyrat i hver arm av overkrysningsstudien (reduksjon på  $44,3 \pm 154,43$  mikromol/l etter glyserolfenylbutyrat sammenlignet med NaPBA;  $p = 0,064$ , parett  $t$ -test;  $p = 0,048$ , Wilcoxon fortegn-rangtest).

### *Åpen ukontrollert forlengelsesstudie hos voksne*

En ikke-kontrollert, åpen langtidsstudie (12 måneder) (studie 2) ble gjennomført for å vurdere månedlig ammoniakkkontroll og hyperammonemikrise over en 12-måneders periode. Totalt 51 voksne pasienter som involverte mangel på CPS, OTC, ASS, ASL, ARG og HHH ble tatt opp i studien, og alle bortsett fra 6 hadde blitt konvertert fra natriumfenylbutyrat til tilsvarende doser av glyserolfenylbutyrat. Venøse ammoniakknivåer ble overvåket månedlig. Gjennomsnittlige fastende venøse ammoniakkverdier hos voksne i studie 2 var innenfor de normale grensene under langtidsbehandling med glyserolfenylbutyrat (område: 6–30 mikromol/l). Av 51 voksne pasienter som deltok i studie 2 rapporterte 7 pasienter (14 %) totalt 10 hyperammonemikriser under behandling med glyserolfenylbutyrat i sammenligning med 9 pasienter (18 %) som hadde rapportert totalt 15 kriser i de 12 månedene forut for studieopptaket mens de ble behandlet med natriumfenylbutyrat.

### Pediatrik populasjon

#### *Kliniske studier hos pediatriske pasienter med UCD-er*

Effekt av glyserolfenylbutyrat i pediatriske pasienter fra 2 måneder til 17 år som involverte mangel på OTC, ASS, ASL og ARG ble evaluert i 2 fastsekvens, åpne, natriumfenylbutyrat til tilsvarende dosering av glyserolfenylbutyrat overkrysningsstudier (studie 3 og 4). Studie 3 hadde en varighet på 14 dager og studie 4 varte i 10 dager.

Glyserolfenylbutyrat var funnet å være ikke-underlegen for natriumfenylbutyrat med hensyn til ammoniakkkontroll i begge disse pediatriske studiene. I den samlede analysen av de kortsiktige studiene hos barn (studie 3 og studie 4) var plasma-ammoniakk betydelig lavere etter å ha byttet til glyserolfenylbutyrat; ammoniakk AUC<sub>0-24h</sub> var henholdsvis 626,79 og 871,72 [(mikromol/l)\*time under behandlingen med glyserolfenylbutyrat og natriumfenylbutyrat (n = 26, forhold for geometrisk gjennomsnitt 0,79; 95 % konfidensintervaller 0,647, 0,955).

Gjennomsnittlig blodglutaminnivåer var også ikke-signifikant lavere etter glyserolfenylbutyratbehandlingen sammenlignet med natriumfenylbutyratbehandlingen med -  $45,2 \pm 142,94$  mikromol/l (p = 0,135 parett t-test; p = 0,114, Wilcoxon-fortegn-rangtest).

#### *Åpne, ukontrollerte forlengelsesstudier hos pediatriske pasienter*

Ikke-kontrollerte, åpne langtidsstudier (12 måneder) ble gjennomført for å vurdere månedlig ammoniakkkontroll og hyperammonemikrise over en 12-måneders periode i tre studier (studie 2, som også tok opp voksne, samt forlengelser av studie 3 og 4). Totalt 49 barn i alderen 2 måneder til 17 år med mangel på OTC, ASS, ASL og ARG ble tatt opp, og alle bortsett fra 1 hadde blitt konvertert fra natriumfenylbutyrat til glyserolfenylbutyrat. Gjennomsnittlige fastende venøse ammoniakkverdier var innenfor de normale grensene under langtidsbehandling med glyserolfenylbutyrat (område: 17–25 mikromol/l). Av de 49 pediatriske pasientene som deltok i disse forlengelsesstudiene rapporterte 12 pasienter (25 %) totalt 17 hyperammonemikriser under behandling med glyserolfenylbutyrat i sammenligning med 38 kriser hos 21 pasienter (43 %) i de forutgående 12 månedene før studieopptak, mens de ble behandlet med natriumfenylbutyrat.

En åpen, langtidsstudie (studie 5) ble gjennomført for å vurdere ammoniakkkontroll hos pediatriske pasienter med UCD. Studien inkluderte totalt 45 pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år med UCD som hadde gjennomført studie 2 og sikkerhetsforlengelsen av studie 3 og 4. Lengden på studiedeltakelsen varierte fra 0,2 til 5,9 år. Venøse ammoniakknivåer ble overvåket minimum hver 6. måned. Gjennomsnittlige venøse ammoniakknivåer hos pediatriske pasienter i studie 5 var innenfor normale grenser under langtidsbehandling (24 måneder) med glyserolfenylbutyrat (område: 15–25 mikromol/l). Av de 45 pediatriske pasientene som deltok i den åpne behandlingen med glyserolfenylbutyrat rapporterte 11 pasienter (24 %) totalt 22 hyperammonemikriser.

I ytterligere en åpen, ikke-kontrollert klinisk langtidsstudie (24 måneder) er sikkerheten av RAVICTI blitt evaluert hos pediatriske pasienter med UCD: 16 pasienter i alderen under 2 måneder og 10 i alderen 2 måneder til under 2 år.

#### Studie hos barn under 2 måneder

Totalt 16 pediatriske pasienter med UCD i alderen under 2 måneder deltok i en åpen, ikke-kontrollert klinisk langtidsstudie (24 måneder) av sikkerheten til RAVICTI: Ti pasienter av disse byttet fra natriumfenylbutyrat til RAVICTI, tre pasienter var behandlingsnaive og hos tre pasienter ble intravenøs natriumbenzoat og natriumfenylacetat gradvis seponert og RAVICTI startet opp. Alle pasientene gjennomgikk vellykket bytte til RAVICTI i løpet av 3 dager. Vellykket overgang var definert som ingen tegn og symptomer på hyperammonemi og venøse ammoniakkverdier under 100 mikromol/l. Gjennomsnittlige normaliserte venøse ammoniakkverdier hos pediatriske pasienter under 2 måneder lå innenfor normalt måleområde i løpet av langtidsbehandlingen med glyserolfenylbutyrat (intervall 35 til 94 mikromol/l).

Hyperammonemi ble rapportert hos fem (50 %) av pasientene i alderen < 1 måned (alle alvorlige, men ikke-fatale) og én pasient (16,7 %) i alderen 1–2 måneder (ikke alvorlig). Dette er sammenfallende med mer alvorlige sykdomstyper som diagnostiseres i spedbarnsperioden. Hos fire av fem pasienter i alderen < 1 måned, inkluderte mulige risikofaktorer infeksjoner som utløsende årsak, hyperammonikrise ved baseline og uteblitt dose. Ingen utløsende trigger eller uteblitt dose ble rapportert for de 2 andre pasientene (1 pasient i alderen < 1 måned, 1 pasient i alderen 1–2 måneder). Dosejustering ble gjort hos 3 pasienter < 1 måned.

#### Studie hos barn i alderen 2 måneder til under 2 år

Totalt 10 pediatriske pasienter i alderen 2 måneder til under 2 år med UCD deltok i en åpen, ikke-kontrollert klinisk langtidsstudie (24 måneder): Seks pasienter byttet fra natriumfenylbutyrat til RAVICTI, én pasient byttet fra natriumfenylbutyrat og natriumbenzoat, to pasienter var behandlingsnaive og hos ytterligere én pasient ble intravenøs natriumbenzoat og natriumfenylacetat gradvis seponert og RAVICTI ble initiert.

Ni pasienter gjennomgikk et vellykket bytte til RAVICTI over 4 dager, etterfulgt av 3 dagers observasjon. En total periode på 7 dager. Vellykket bytte ble definert som ingen tegn og symptomer på hyperammonemi og en venøs ammoniakkverdi under 100 mikromol/l. Ytterligere én pasient utviklet hyperammonemi på 3. dag med dosering og opplevde kirurgiske komplikasjoner (tarmperforasjon og peritonitt) etterfulgt av jejunum-sonde dag 4. Denne pasienten utviklet hyperammonemisk krise på dag 6, og døde av sepsis fra peritonitt som ikke var forbundet med legemidlet. Selv om to pasienter på dag 7 hadde ammoniakkverdier på henholdsvis 150 mikromol/l og 111 mikromol/l, hadde ingen av dem assosierte tegn og symptomer på hyperammonemi.

Totalt 7 hyperammonemiske kriser ble rapportert av tre pasienter. Hyperammonemisk krise er definert som tegn og symptomer knyttet til hyperammonemi (som hyppig oppkast, kvalme, hodepine slapphet, irritabilitet, aggresjon og/eller somnolens) assosiert med forhøyede venøse ammoniakknivåer og behov for medisinsk behandling. Hyperammonemiske kriser ble utløst av oppkast, øvre luftveisinfeksjon, gastroenteritt, redusert kaloriinntak eller hadde ingen identifisert utløsende hendelse (3 hendelser). Det var ytterligere én pasient som hadde et venøst ammoniakknivå på over 100 mikromol /l som ikke var assosiert med en hyperammonemisk krise.

Bivirkninger er oppsummert i pkt 4.8.

Reversering av forhåndseksisterende nevrologisk forringelse er usannsynlig etter behandling og nevrologisk redusering kan fortsette hos noen pasienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

RAVICTI er et prodrug for PBA. Ved oralt inntak frigis PBA fra glyserol-skjelettet i gastrointestinaltrakten gjennom bukspyttkjertelipaser. PBA derivert fra glyserolfenylbutyrat konverteres ytterligere gjennom beta-oksidasjon til PAA.

Hos friske, fastende voksne forsøkspersoner som mottok en enkelt oral dose på 2,9 ml/m<sup>2</sup> glyserolfenylbutyrat, oppsto topplasmanivåer av PBA, PAA og PAGN ved henholdsvis 2 t, 4 t og 4 t. Ved enkeltdoseadministrering av glyserolfenylbutyrat var plasmakonsentrasjonene av PBA kvantifiserbare i 15 av 22 deltakere ved første prøvetid etter dosen (0,25 t). Gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon ( $C_{\max}$ ) for PBA, PAA, og PAGN var henholdsvis 37,0 mikrogram/ml, 14,9 mikrogram/ml og 30,2 mikrogram/ml. Hos friske forsøkspersoner ble intakt glyserolfenylbutyrat ikke påvist i plasma.

Hos friske forsøkspersoner økte den systemiske eksponeringen overfor PAA, PBA og PAGN på en doseavhengig måte. Etter 4 ml glyserolfenylbutyrat i 3 dager (3 ganger daglig [TID]) var gjennomsnittlig  $C_{\max}$  og AUC henholdsvis 66 mikrog/ml og 930 mikrog•t/ml for PBA og 28 mikrogram/ml og 942 mikrog•t/ml for PAA. I samme studie etter 6 ml glyserolfenylbutyrat i 3 dager (TID) var gjennomsnittlig  $C_{\max}$  og AUC henholdsvis 100 mikrog/ml og 1400 mikrog•t/ml for PBA og 65 mikrog/ml og 2064 mikrog•t/ml for PAA.

Hos voksne UCD-pasienter som mottok flere doser av glyserolfenylbutyrat forekom maksimale plasmakonsentrasjoner ved stabil tilstand ( $C_{\max ss}$ ) av PBA, PAA og PAGN ved henholdsvis 8 t, 12 t og 10 t, etter den første dosen på den første dagen. Intakt glyserolfenylbutyrat kunne ikke påvises i plasma hos UCD-pasienter.

Farmakokinetisk populasjonsmodellutforming og doseringssimulasjoner antyder at PBA går inn i sirkulasjonen omtrent 70–75 % langsommere når det gis oralt som glyserolfenylbutyrat sammenlignet med natriumfenylbutyrat og indikerer videre at kroppsoverflatearealet er den mest betydelige kovariasjonen som forklarer variasjonen av PAA-clearance.

### Distribusjon

*In vitro* var omfanget av human plasmaproteinbinding for <sup>14</sup>C-merkede metabolitter 80,6 % til 98,0 % for PBA (over 1–250 mikrog/ml), og 37,1 % til 65,6 % for PAA (over 5–500 mikrog/ml). Proteinbindingen for PAGN ble 7 % til 12 % og ingen konsentrasjonsvirkninger ble notert.

### Biotransformasjon

Ved oral administrering hydrolyserer bukspyttkjertellipaser glyserolfenylbutyrat og frigir PBA. PBA gjennomgår beta-oksidering for PAA, som er konjugert med glutamin i leveren og i nyren gjennom enzymet fenylacetyl-CoA: Lglutamine-N-acetyltransferase for å danne PAGN. PAGN elimineres deretter i urinen.

Metningen av konjugasjonen av PAA og glutamin for å danne PAGN ble antydnet gjennom økninger i forholdet plasma-PAA-til-PAGN med økningsdose og med økende alvorlighetsgrad av nedsatt leverfunksjon.

Hos friske forsøkspersoner, etter administrering av 4 ml, 6 ml og 9 ml 3 ganger daglig i 3 dager, var forholdet for gjennomsnittlig AUC<sub>0-23h</sub> av PAA til PAGN henholdsvis 1, 1,25 og 1,6. I en separat studie hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B og C), var forholdene til gjennomsnittsverdier for PAA til PAGN blant pasientene som ble dosert med 6 ml og 9 ml to ganger daglig i området 0,96 til 1,28 og for pasienter dosert med 9 ml to ganger daglig var i området 1,18–3,19.

I *in vitro*-studier ble den spesifikke aktiviteten til lipaser for glyserolfenylbutyrat sett i følgende synkende rekkefølge: triglyseridlipase fra bukspyttkjertel, karboksylesterlipase og lipaserelatert protein 2 fra bukspyttkjertel. Videre ble glyserolfenylbutyrat hydrolysert *in vitro* av esteraser i humant plasma. I disse

*in vitro*-studiene produserte en fullstendig forsvinning av glyserolfenylbutyrat ikke molarekvivalent PBA, som antyder dannelsen av mono- eller bis-estermetabolitter. Men dannelsen av mono- eller bis-estere ble ikke studert hos mennesker.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig (SD) prosentandel administrert PBA eliminert som PAGN var omtrent 68,9 % (17,2) hos voksne og 66,4 % (23,9) hos pediatriske UCD-pasienter i stabil tilstand. PAA og PBA representerte mindre urinmetabolitter, som hver var ansvarlig for < 1 % av administrert dose av PBA.

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt leverfunksjon

I en studie hos pasienter med klinisk dekompensert cirrhose og leverencefalopati (Child-Pugh B og C), gjennomsnittlig  $C_{max}$  av PAA var 144 µg/ml (område: 14–358 µg/ml) etter daglig dosering av 6 ml glyserolfenylbutyrat to ganger daglig, mens gjennomsnittlig  $C_{max}$  av PAA var 292 µg/ml (område: 57–655 µg/ml) etter daglig dosering av 9 ml glyserolfenylbutyrat to ganger daglig. Forholdet av gjennomsnittsverdier for PAA til PAGN blant alle pasienter dosert med 6 ml BID var i området 0,96 til 1,28 og for pasienter dosert med 9 ml to ganger daglig var i området 1,18–3,19. Etter flere doser ble PAA-konsentrasjonen > 200 µg/l forbundet med et forhold av plasma-PAA-til-PAGN-konsentrasjoner høyere enn 2,5.

Disse funnene indikerer kollektivt at konvertering av PAA til PAGN kan reduseres i pasienter med alvorlig grad av nedsatt leverfunksjon og at et plasma-PAA-til-PAGN-forhold > 2,5 identifiserer pasienter som er i faresonen for forhøyede PAA-nivåer.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikk for glyserolfenylbutyrat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert de med slutfase av nyresykdom (ESRD) eller de på hemodialyse, har ikke blitt studert.

#### Kjønn

Hos friske voksne frivillige ble en kjønnseffekt funnet for alle metabolitter, og kvinner hadde generelt sett høyere plasmakonsentrasjoner av alle metabolitter enn menn ved et gitt dosenivå. Hos friske frivillige kvinner var gjennomsnittlig  $C_{max}$  for PAA 51 % og 120 % høyere enn hos mannlige frivillige etter administrering av henholdsvis 4 ml og 6 ml 3 ganger daglig i 3 dager. Det dosenormaliserte gjennomsnittlige  $AUC_{0-23h}$  for PAA var 108 % høyere enn hos kvinner enn hos menn. Men dosering hos UCD-pasienter må være individualisert basert på spesifikke metabolske behov og resterende enzymkapasitet for pasienten, uansett kjønn.

#### Pediatrisk populasjon

Farmakokinetisk populasjonsmodellutforming og doseringssimulasjoner antyder at kroppsoverflatearealet er den mest betydelige kovariasjonen som forklarer variasjonen av PAA-clearance. PAA-clearance var henholdsvis 7,1 l/t, 10,9 l/t, 16,4 l/t og 24,4 l/t for UCD-pasienter i alderen ≤ 2, 3 til 5, 6 til 11 og 12 til 17 år. Hos 16 pediatriske UCD-pasienter under 2 måneder, var PAA-clearance 3,8 l/h. Hos 7 pediatriske pasienter fra 2 måneder til under 2 år som mottok RAVICTI i opptil 12 måneder, økte ikke konsentrasjonene av PAA, PBA og PAGN over behandlingsperioden, og de totalmedian PAA-, PBA- og PAGN-konsentrasjonene hos disse pasientene var lignende med de som ble observert hos eldre pediatriske aldersgrupper.

Gjennomsnittlig maksimal ratio av PAA til PAGN hos UCD-pasienter under 2 måneder var høyere (gjennomsnittlig: 1,65; område 0,14 til 7,07) enn for UCD-pasienter fra 2 måneder til under 2 år (gjennomsnittlig 0,59, område 0,17 til 1,21). Det ble ikke observert noen PAA -toksisitet hos pasientene < 2 måneder.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

### Karsinogenese

I en studie av rotter forårsaket glyserolfenylbutyrat en statistisk betydelig økning i forekomsten av pankreatisk acinær celleadenom, karsinom og kombinert adenom eller karsinom hos hanndyr og hunndyr, ved en dose på 4,7 og 8,4 ganger dosen hos voksne pasienter 6,87 ml/m<sup>2</sup>/dag basert på kombinerte AUC-er for PBA og PAA). Forekomsten av følgende tumorer ble også økt hos kvinnelige rotter: tyroid follikelcelleadenom, karsinom og kombinert adenom eller karsinom, adrenalt kortikalt kombinert adenom eller karsinom, cervikalt schwannom, uterint endometrial strumapolypp og kombinert polypp eller sarkom.

Glyserolfenylbutyrat var ikke tumorigenisk ved doser på opptil 1000 mg/kg/dag i en 26 ukers musestudie.

Glyserolfenylbutyrat har blitt testet i en rekke *in vitro* og *in vivo* genotoksisitetsstudier og har ikke vist noen genotoksisk aktivitet.

### Redusert fertilitet

Glyserolfenylbutyrat hadde ingen virkning på fertiliteten eller forplantningsfunksjonen hos hannrotter og hunnrotter ved kliniske eksponeringsnivåer, men ved orale doser på opptil omtrent 7 ganger dosen hos voksne pasienter, ble det observert maternal og hannrottetoksisitet, og antallet ikke levedyktige embryoer økte.

### Utviklingsstudier

Oral administrering av glyserolfenylbutyrat i perioden med organogenese hos rotter og kaniner hadde ingen virkning på den embryo-føtale utviklingen ved henholdsvis 2,7 og 1,9 ganger dosen hos voksne pasienter. Men maternal toksisitet og bivirkninger på embryo-føtal utvikling inkludert redusert føtal vekt og cervikale ribbein ble observert i en rottestudie med en dose på omtrent 6 ganger dosen hos voksne pasienter, basert på kombinerte AUC-er for PBA og PAA. Ingen utviklingsabnormaliteter ble observert hos ratter til og med dag 92 post partum etter oral administrering hos drektige rotter, under organogenese og diegiving.

### Ungdyrstudie

I en studie med ungrotter med daglig oral dosering utført på postpartum dag 2 til og med paring og drektighet etter full utvikling, var kroppsvekten doseavhengig redusert hos hannrotter og hunnrotter, med opptil henholdsvis 16 % og 12 %. Fertilitet (antall drektige rotter) ble redusert med opptil 25 % ved en dose på 2,6 ganger dosen hos voksne pasienter. Embryotoksisitet (økte resorpsjoner) og redusert kullstørrelse ble også observert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Etter første åpning av flasken må legemidlet brukes innen 14 dager og flasken med innhold må kastes selv om det ikke er tomt.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klar flaske, glass type III, med en høy tetthets polyetylen (HDPE) barnesikker lukning med integrert sprøyteinnsats.

Hver flaske inneholder 25 ml væske.

Pakningsstørrelse: 1 flaske.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

På grunn av det forskrevne dosevolumet bør pasientene rådes til å skaffe CE-merkede orale sprøyter av egnet størrelse for dosering som passer med sprøyteinnsatsen i flasken, fra apoteket.

Det skal brukes én oral sprøyte hver dag. Den orale sprøyten skal ikke skylles mellom daglige doser, da vann fører til at glyserolfenylbutyrat brytes ned. Den orale sprøyten skal kastes etter den siste dosen hver dag.

Kjemisk kompatibilitet mellom glyserolfenylbutyrat og nasogastriske, gastrostomi- og nasojejunale slanger i medisinsk silikon har blitt demonstrert. *In vitro*-studier som evaluerer prosentandelen gjenvinning av total dose som leveres med nasogastrisk eller gastrostomislanger, demonstrerte at prosentandelen av dosen som ble gjenvunnet var > 99 % for doser > 1 ml og 70 % for en 0,5 ml dose. Det anbefales derfor at nasogastriske, nasojejunale eller gastrostomislanger kun brukes til å administrere doser  $\geq$  1 ml. Hvis det er behov for å administrere en dose på 0,5 ml eller mindre med slike nasogastriske, gastrostomi- eller nasojejunale slanger, skal den lave gjenvinningen av legemiddelet tas i betraktning ved doseringen.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1062/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. november 2015

Dato for siste fornyelse: 25/08/2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Sverige

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RAVICTI 1,1 g/ml mikstur  
glyserolfenylbutyrat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 1,1 g glyserolfenylbutyrat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur.

1 flaske med 25 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral eller gastroenteral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP  
Brukes innen 14 dager etter åpning.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1062/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RAVICTI

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RAVICTI 1,1 g/ml mikstur  
glyserolfenylbutyrat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 1,1 g glyserolfenylbutyrat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur.  
25 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral eller gastroenteral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP  
Brukes innen 14 dager etter åpning.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1062/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B.     PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **RAVICTI 1,1 g/ml mikstur** glyserolfenylbutyrat

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva RAVICTI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RAVICTI
3. Hvordan du bruker RAVICTI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RAVICTI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva RAVICTI er og hva det brukes mot**

RAVICTI inneholder det aktive stoffet "glyserolfenylbutyrat" som brukes til å behandle seks "ureasyklusdefekter" (UCD-er) hos voksne og barn. UCD-er inkluderer mangel i visse leverenzymmer slik som karbamoylfosfatsyntetase I (CPS), ornitin-karbamoyltransferase (OTC), argininosuccinatsyntetase (ASS), argininosuccinatlase (ASL), arginase I (ARG) og ornitin-translokasemangel (hyperammonemi-hyperornitinemi-homocitrullinemi-syndrom (HHH)).

RAVICTI må kombineres med et proteinbegrenset kosthold og i noen tilfeller et kosthold med tilskudd av for eksempel essensielle aminosyrer (aganin, citrullin, proteinfrie kaloritilskudd).

#### **Om ureasyklusdefekter**

- I ureasyklusdefekter kan ikke kroppen fjerne nitrogen fra proteinet vi spiser.
- Normalt omvandler kroppen det ekstra nitrogenet i proteinet til en avfallssammensetning som kalles "ammoniakk". Leveren fjerner deretter ammoniakk fra kroppen gjennom en syklus som kalles "ureasyklusen".
- I ureasyklusdefekter er ikke kroppen i stand til å produsere tilstrekkelig med leverenzymmer for å fjerne det ekstra nitrogenet.
- Det betyr at ammoniakk samler seg opp i kroppen. Hvis ammoniakk ikke fjernes fra kroppen, kan det skade hjernen og føre til lave bevissthetsnivåer eller koma.
- Ureasyklusdefekter er sjeldne.

#### **Hvordan RAVICTI fungerer**

RAVICTI hjelper kroppen til å eliminere avfallsnitrogen. Dette reduserer mengden ammoniakk i kroppen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker RAVICTI**

**Bruk ikke RAVICTI dersom:**

- du er allergisk overfor glyserolfenylbutyrat
- du har akutt hyperammonemi (høye nivåer av ammoniakk i blodet), som krever en hurtigere intervensjon (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Snakk med lege eller apotek før du tar RAVICTI dersom du er usikker på om det ovenfornevnte gjelder for deg

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker RAVICTI dersom:

- du har problemer med nyrer eller lever – dette er fordi RAVICTI fjernes fra kroppen gjennom nyrene og leveren
- du har problemer med bukspyttkjertel, mage eller innvoller ("tarmer") – disse organene er ansvarlige for absorpsjon av RAVICTI i kroppen.

Snakk med lege eller apotek før du tar RAVICTI dersom noe av det ovenfornevnte gjelder for deg (eller du er usikker på dette).

I noen tilfeller slik som ved infeksjon eller etter kirurgi, kan mengden ammoniakk gå opp til tross for behandling med dette legemidlet og kan skade hjernen (hyperammonemi-encefalopati).

I andre tilfeller går mengden ammoniakk i blodet opp hurtig. I dette tilfellet vil RAVICTI ikke stoppe nivået av ammoniakk i blodet fra å bli alvorlig høyt.

Høye nivåer av ammoniakk fører til uvelhet (kvalme), oppkast eller forvirring.

**Ta kontakt med lege eller dra til sykehuset med en gang hvis du merker noen av disse tegnene.**

Laboratorietester vil være nødvendig slik at legen kan fastsette og opprettholde riktig dose for deg.

### **Andre legemidler og RAVICTI**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk spesielt med lege eller apotek hvis du tar noen av de følgende legemidlene, som kan være mindre effektive når du bruker dem med RAVICTI. Hvis du tar disse legemidlene, kan du ha behov for regelmessige blodprøver:

- midazolam og barbiturater - brukes til bedøvelse, søvnproblemer eller epilepsi
- prevensjonsmidler

Og fortell legen om du tar følgende legemidler, da de kan øke mengden ammoniakk i kroppen eller endre hvordan RAVICTI fungerer:

- kortikosteroider - brukes til å behandle betente deler av kroppen
- valproat - et legemiddel mot epilepsi
- haloperidol - brukes til å behandle noen mentale helseproblemer
- probenecid - til å behandle høye nivåer av urinsyre i blodet, hvilket kan forårsake urinsyregikt ("hyperurikemi")
- lipasehemmere (som orlistat) – brukes til å behandle fedme
- lipase i pankreatiske erstatningsterapier

Snakk med lege før du tar RAVICTI dersom noe av det ovenfornevnte gjelder for deg (eller du er usikker på dette).

### **Graviditet, prevensjon og amming**

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. RAVICTI skal ikke brukes under graviditet, ettersom en risiko for det ufødte barnet ikke kan utelukkes.
- Hvis du er kvinne og kan bli gravid, må du bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling med RAVICTI. Snakk med lege om det prevensjonsmiddelet som passer best for deg.
- Du skal snakke med lege før du planlegger å amme mens du tar RAVICTI. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandling for deg, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med RAVICTI skal avsluttes. Dette er fordi RAVICTI kan bli utskilt i brystmelken og en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes

### **Kjøring og bruk av maskiner**

RAVICTI kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Når du tar RAVICTI kan du føle deg svimmel eller ha hodepine. Ikke kjør eller bruk maskiner når du opplever disse bivirkningene.

## **3. Hvordan du bruker RAVICTI**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må følge en spesiell lavproteindiett under behandling med RAVICTI.

- Denne dietten vil utformes for deg av legen og ernæringsfysiologen.
- Du må følge denne kostholdsveiledningen nøye.
- Det kan hende du må ta tilskudd av aminosyrer.
- Du vil måtte få behandling og følge en kostholdsplan gjennom hele livet, med mindre du undergår en vellykket levertransplantasjon.

### **Hvor mye du skal ta**

Legen vil fortelle deg hvor mye RAVICTI du skal ta hver dag.

- Den daglige dosen din vil avhenge av størrelsen og vekten, mengden protein i dietten og den helhetlige ureasylusdefektilstanden.
- Legen kan gi deg en lavere dose hvis du har problemer med nyre eller lever.
- Du kommer til å ha behov for regelmessige blodprøver, slik at legen kan bestemme riktig dose for deg.
- Legen vil kanskje be deg om å ta RAVICTI mer enn 3 ganger hver dag. Hos små barn kan dette være 4 til 6 ganger om dagen. Det må være minst 3 timer mellom hver dose.

### **Bruk av dette legemidlet**

Legen vil fortelle deg hvordan du skal ta RAVICTI mikstur. Den kan tas på følgende måter:

- gjennom munnen
- gjennom en slange som går gjennom magen ("abdomen") til tarmene - kalles en "gastrostomislange"
- gjennom en slange som går gjennom nesen til tarmene - kalles en "nasogastrisk slange"

Ta RAVICTI gjennom munnen hvis annet ikke er anvist av legen.

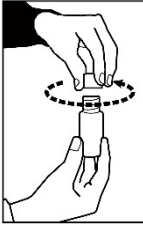
### **RAVICTI og måltider**

Ta RAVICTI med eller rett etter et måltid. Unge barn skal gis medisinen under eller rett etter en mating.

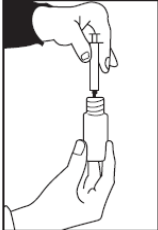
### **Måling av dosen**

- Bruk en oral sprøyte for å måle dosen.
- Du skal ha RAVICTI sammen med en oral sprøyte for å administrere rett mengde med RAVICTI.

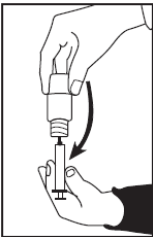
1. Åpne flasken med RAVICTI ved å trykke ned lokket og vri det mot venstre.



2. Plasser tuppen av den orale sprøyten inn i den integrerte sprøyteinnsatsen i flasken.

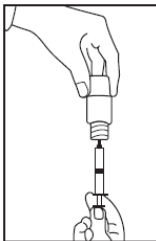


3. Snu flasken opp og ned mens den orale sprøyten fortsatt sitter i.

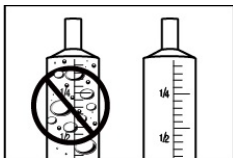


4. Fyll den orale sprøyten ved å dra stempelet bakover til sprøyten er fylt med den mengden av RAVICTI-væske som legen har bedt deg om å ta.

- Merk: Hvis mulig, bruk den orale sprøytenes ml-størrelse som er nærmest (men ikke mindre enn) den anbefalte dosen (for eksempel hvis dosen er 0,8 ml, bruk en 1 ml oral sprøyte).



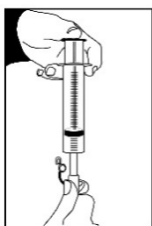
5. Bank lett på den orale sprøyten for å fjerne luftbobler, for å sjekke at du har fylt den med riktig væskemengde.



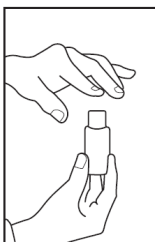
6. Svelg væsken fra den orale sprøyten eller fest den orale sprøyten til en gastrostomislange eller en nasogastrisk slang.



7. **Viktig informasjon:** Ikke tilsett eller rør RAVICTI i et større volum av væske, slik som vann eller juice da RAVICTI er tyngre enn de fleste væsker. Hvis RAVICTI tilsettes store mengder væske, kan det føre til at du ikke får den fulle dosen.
8. RAVICTI kan tilsettes små mengder av myke matvarer, slik som ketchup, medisinsk morsmelktillegg, eplemos eller gresskarpuré.
9. Hvis volumet på den orale sprøyten er mindre enn den forskrevne dosen, vil du måtte gjenta disse trinnene for å få den fulle dosen. Bruk én oral sprøyte for alle doser som tas hver dag.
10. Etter at du har tatt den fulle dosen, drikk litt vann for å sikre at ingen medisin finnes igjen i munnen, eller skyll gastrostomislangen eller den nasogastriske slangen med 10 ml vann ved bruk av en ny oral sprøyte. Sprøyten som benyttes til å skylle gastrostomislangen eller den nasogastriske slangen skal ikke benyttes til å måle dosen av RAVICTI, da dette kan medføre at vann kommer i kontakt med legemidlet.



11. Lukk flasken ved å skru på korken.



12. **Viktig informasjon:** Ikke skyll den orale sprøyten mellom de daglige dosene, da kontakt med vann forårsaker at RAVICTI nedbrytes. Hvis RAVICTI kommer i kontakt med vann vil væsken få et tåkete utseende. Oppbevar flaske og oral sprøyte på et rent og tørt sted mellom doseringer.
13. Kast den orale sprøyten etter siste dose for dagen. Bruk ikke den orale sprøyten igjen senere en annen dag til å måle opp en dose av RAVICTI.
14. Ubrukte sprøyter som blir igjen bør beholdes for bruk sammen med en annen flaske. Hver flaske skal kastes etter 14 dager.

### Dersom du tar for mye av RAVICTI

Dersom du tar mer av dette legemidlet enn du skal, ta kontakt med en lege.

Hvis du har noen av de følgende tegnene, snakk med en lege eller dra på sykehuset med en gang, da disse kan være tegn på en overdose eller høy ammoniakk:

- hvis du følger deg søvnig, trøtt, yr eller noen ganger forvirret
- hodepine
- endringer i smakssansen
- problemer med å høre
- føler deg desorientert
- manglende evne til å huske ting
- eksisterende nevrologiske tilstander kan bli verre

### Dersom du har glemt å ta RAVICTI

Hvis du glemmer en dose, ta den glemte dosen så snart du husker på den. Men, for voksne, hvis neste dose er om mindre enn 2 timer, hopp over den og ta neste dose som normalt.

For barn: Hvis neste dose er om mindre enn 30 minutter, hopp over den og gi neste dose som normalt.

- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **Dersom du avbryter behandling med RAVICTI**

Du må ta dette legemidlet og følge en spesiell lavproteindiett resten av livet. Du må ikke slutte å ta RAVICTI uten å rådføre deg med lege.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell det til legen din eller apoteket hvis du merker bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

**Vanlige:** kan berøre opptil 1 av 10 personer

- mageblødning eller smerte, forstoppelse, diaré, halsbrann, luft i magen, oppkast, uvelhet (kvalme), smerte i munnen, brekning
- hevelse i hender og føtter, tretthetsfølelse
- svimmelhet, hodepine eller skjelving
- redusert eller økt appetitt
- ønsker ikke å spise enkelte matvarer
- blødning mellom menstruasjonsperiodene
- akne, hud lukter unormalt
- prøver viser økte leverenzymnivåer, ubalanse av salter i blodet, lave nivåer av en type hvite blodceller ("lymfocytter") eller lave nivåer av vitamin D

**Mindre vanlige:** kan berøre opptil 1 av 100 personer

- tørr munn, raping, mageknip eller -ubehag, endringer i avføringen f.eks. oljeaktig, behov for å umiddelbart gå på toalettet, smertefull tarmbevegelse, betennelse i munn og lepper
- sultfølelse, økt temperatur
- hetetokter
- smerte i galleblære
- blæresmerte
- ryggsmerte, leddhevelse, muskelspasmer, smerte i armer eller ben, hælsmerte
- virusinfeksjon i tarmen
- følelse av nålestikk, stor rastløshet, søvnighet, døsighet, taleproblemer, forvirring, depresjon, endring i smak
- menstruasjonen stopper eller er uregelmessig
- stemmeforstyrrelser, neseblødninger, tilstoppet nese, sår eller vondt i halsen
- hårtap, svetter mer enn vanlig, kløende utslett
- ujevne hjerteslag
- redusert tyroidfunksjon
- vekttap eller vektøkning
- prøver viser høyere eller lavere kalium i blodet
- prøver viser høyere nivåer av triglyserider, lav tetthets lipoprotein eller hvite blodceller i blodet
- prøver viser unormal EKG ("elektrokardiogram")
- prøver viser at protrombintiden er lengre
- prøver viser lav albumin i blodet

#### **Bivirkninger hos barn under 2 måneder**

Følgende bivirkninger er observert i en klinisk studie med 16 pasienter under 2 måneder:

- diaré, forstoppelse, luft i magen, refluks av mageinnhold, underernæring
- utslett
- redusert antall røde blodceller

- økt antall blodplater (kan forårsake blodpropp)
- økte verdier av leverenzymmer
- reduserte nivåer av aminosyrer

#### **Bivirkninger hos barn fra 2 måneder til under 2 år**

- diaré, forstoppelse
- eksem, rifter i neglene, utslett

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer RAVICTI**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke RAVICTI etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Når flasken er åpnet, må du bruke legemidlet innen 14 dager etter åpning. Flasken skal kastet selv om den ikke er tom.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av RAVICTI**

- Virkestoff er glyserolfenylbutyrat.
- Hver ml væske inneholder 1,1 g glyserolfenylbutyrat. Dette tilsvarer en tetthet på 1,1 g/ml.
- Det finnes ingen andre ingredienser.

#### **Hvordan RAVICTI ser ut og innholdet i pakningen**

Væsken er fylt i en 25 ml klar glassflaske og er lukket med et plastlokk med barnesikring.

For å sikre korrekt dose av RAVICTI kan CE-merkede orale sprøyter av egnet størrelse for dosen og som passer sammen med spøyteinnsatsen fås på apoteket. Spør legen din eller apoteket hvilken type sprøyte du trenger på grunnlag av det forskrevne doseringsvolumet.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Sverige

#### **Tilvirker**

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Sverige

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.