

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zum Einnehmen.
Klare, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

Erwachsene und Kinder

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

Die empfohlene tägliche Gesamtdosis von RAVICTI richtet sich nach der Körperoberfläche und liegt im Bereich von 4,5 ml/m²/Tag bis 11,2 ml/m²/Tag (5,3 g/m²/Tag bis 12,4 g/m²/Tag); dabei sollte Folgendes berücksichtigt werden:

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

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

- 8,5 ml/m²/Tag (9,4 g/m²/Tag) bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/Tag (8 g/m²/Tag) bei Patienten mit einer KOF ≥ 1,3 m²

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

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

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

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

Patienten, die von Natriumphenylacetat/Natriumbenzoat auf RAVICTI umgestellt werden und deren Ammoniakspiegel stabil sind, sollten eine Dosis von RAVICTI am oberen Ende des therapeutischen Bereichs (11,2 ml/m²/Tag) erhalten, und die weitere Dosierung kann durch Messungen des Ammoniakspiegels im Plasma gesteuert werden.

Das empfohlene Tagesdosisschema von 8,5 ml/m²/Tag-11,2 ml/m²/Tag über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden für Patienten, die ohne weitere Hyperammonämie stabil sind, ist wie folgt:

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

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

Dosisanpassung und Überwachung bei Erwachsenen und Kindern

Die tägliche Dosis sollte entsprechend der geschätzten Harnstoffsynthese-Kapazität des Patienten (falls vorhanden), der Eiweißtoleranz und der täglichen diätetischen Eiweißaufnahme, die erforderlich ist, um Wachstum und Entwicklung zu unterstützen, individuell angepasst werden. Das diätetische Eiweiß entspricht ungefähr 16 % Stickstoff nach Gewicht. Unter der Annahme,

dass ungefähr 47 % des diätetischen Stickstoffs als Abfallstoff ausgeschieden werden und ungefähr 70 % einer gegebenen Dosis 4-Phenylbutyrsäure (PBA) zu Phenylacetylglutamin im Urin (U-PAGN) umgewandelt werden, beträgt eine anfängliche geschätzte Glycerolphenylbutyrat-Dosis für einen Zeitraum von 24 Stunden 0,6 ml Glycerolphenylbutyrat pro Gramm diätetischen Eiweißes, das im Zeitraum von 24 Stunden aufgenommen wurde, wenn man annimmt, dass der gesamte Abfall-Stickstoff von Glycerolphenylbutyrat umgewandelt und als Phenylacetylglutamin (PAGN) ausgeschieden wird.

Anpassung basierend auf Ammoniak im Plasma

Die Glycerolphenylbutyrat-Dosis sollte so angepasst werden, dass ein Nüchternspiegel für Ammoniak im Plasma erreicht wird, der bei Patienten im Alter von 6 Jahren und älter weniger als der Hälfte der oberen Normalgrenze (ONG) entspricht. Bei Kleinkindern und kleinen Kindern (generell unter einem Alter von 6 Jahren), bei denen der Nüchternspiegel für Ammoniak wegen häufiger Fütterungen schlecht zu erheben ist, sollte der erste Ammoniakspiegel am Morgen unter der ONG gehalten werden.

Anpassung basierend auf Phenylacetylglutamin im Urin

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

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

- 9000 Mikrogramm (µg)/ml bei Patienten unter einem Alter von 2 Jahren
- 7000 Mikrogramm (µg)/ml bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren mit einer KOF von ≤ 1,3
- 5000 Mikrogramm (µg)/ml bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren mit einer KOF von > 1,3

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

der Hälfte der ONG bei älteren Patienten im Nüchternzustand) zu erreichen.

Anpassung basierend auf Phenylacetat und Phenylacetylglutamin im Plasma

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist die gleiche für erwachsene und pädiatrische Patienten.

Versäumte Einnahme

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

Besondere Populationen

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Umwandlung von PAA zu PAGN in der Leber stattfindet, können Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine verringerte Konversionsfähigkeit und höhere PAA-Plasmaspiegel sowie ein höheres PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma aufweisen. Deshalb sollte die Dosis für erwachsene und

pädiatrische Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberinsuffizienz am unteren Ende des empfohlenen Dosisbereichs (4,5 ml/m²/Tag) begonnen und bei der niedrigsten Dosis gehalten werden, die für die Kontrolle der Ammoniakspiegel des Patienten erforderlich ist. Ein Verhältnis von PAA zu PAGN im Plasma von über 2,5 kann auf eine Sättigung der PAA-PAGN-Konversionskapazität und die Notwendigkeit einer reduzierten Dosierung und/oder erhöhten Häufigkeit der Dosierung hindeuten. Das PAA-PAGN-Verhältnis im Plasma kann für die Dosisüberwachung nützlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen oder für die gastrointestinale Anwendung.

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

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

Die RAVICTI-Flasche wird durch Hinunterdrücken und Drehen des Deckels nach links geöffnet. Die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen wird in den integrierten Spritzeneinsatz gesteckt. Die Flasche wird mit aufgesetzter Spritze umgedreht und die verordnete Arzneimittelmenge wird durch Zurückziehen des Spritzenkolbens in die Applikationsspritze aufgezogen. Anschließend sollten Luftblasen durch Klopfen auf die Applikationsspritze entfernt und noch einmal überprüft werden, dass die richtige Flüssigkeits-

menge aufgezogen wurde. Die Flüssigkeit kann aus der Applikationsspritze eingenommen werden oder die Applikationsspritze kann an eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde angeschlossen werden. Für alle Dosen eines Tages sollte dieselbe Applikationsspritze verwendet werden. Es ist wichtig sicherzustellen, dass die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zwischen den Anwendungen sauber und trocken gehalten wird. Die Applikationsspritze sollte zwischen den täglichen Dosen nicht gespült werden, da Glycerolphenylbutyrat durch den Kontakt mit Wasser abgebaut wird. Nach Gebrauch ist die Flasche gut zu verschließen. Nach der letzten Dosis des Tages sollte die Applikationsspritze entsorgt werden.

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

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

Vorbereitung für die Anwendung über eine nasogastrale oder Gastrostomiesonde

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Behandlung einer akuten Hyperammonämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Selbst während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat kann es bei einem Teil

der Patienten zu einer akuten Hyperammonämie einschließlich einer hyperammonämischen Enzephalopathie kommen.

Verminderte Phenylbutyrat-Resorption bei Pankreasinsuffizienz oder intestinaler Malabsorption

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

Neurotoxizität

Reversible klinische Manifestationen, die auf Neurotoxizität hindeuten (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz) wurden in Verbindung mit Phenylacetat-Spiegeln im Bereich von 499 bis 1285 µg/ml bei Krebspatienten berichtet, die PAA intravenös erhalten haben. Zwar wurde dies in klinischen Studien mit UCD-Patienten nicht beobachtet, hohe PAA-Spiegel sollten jedoch bei Patienten (vor allem bei Kindern im Alter von < 2 Monaten) mit ungeklärter Somnolenz, Verwirrung, Übelkeit und Lethargie mit normalen oder geringen Ammoniakspiegeln vermutet werden.

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

Überwachung und Labortests

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

Potenzial anderer Arzneimittel, den Ammoniakspiegel zu beeinflussen Kortikosteroide

Die Anwendung von Kortikosteroiden kann zum Abbau von Körpereiwweiß führen und die Ammoniakspiegel im Plasma erhöhen. Die Ammoniakspiegel sind eng zu überwa-

chen, wenn Kortikosteroide und Glycerolphenylbutyrat gleichzeitig angewendet werden.

Valproinsäure und Haloperidol

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

Probenecid

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

RAVICTI kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat zu Schwindelgefühlen und Kopfschmerzen führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Ma-

schinen bedienen, wenn bei Ihnen diese Nebenwirkungen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

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

In einer weiteren unkontrollierten, offenen klinischen Langzeitstudie (24 Monate) wurde die Sicherheit von RAVICTI bei 16 UCD-Patienten im Alter von unter 2 Monaten und bei 10 pädiatrischen Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren untersucht. Die mediane Dauer der Exposition betrug 10 Monate (Bereich: 2 bis 20 Monate), und die mediane Dauer der Exposition bei den Patienten im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jahren betrug 9 Monate (Bereich: 0,2 bis 20,3 Monate). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden zusammengefasst.

Tabelle 1 Liste der Nebenwirkungen

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastrointestinale virale Infektion
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, vermehrter Appetit
	Gelegentlich	Hypalbuminämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abneigung gegen Speisen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor
	Gelegentlich	Dysgeusie, Lethargie, Parästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz, Sprachstörung
	Gelegentlich	Verwirrheitszustand, depressive Stimmung
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Ventrikuläre Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Epistaxis, verstopfte Nase, Schmerzen im Oropharynx, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Flatulenz, Diarrhöe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, geblähtes Abdomen, Obstipation, orale Beschwerden, Würgereiz
	Gelegentlich	Bauchbeschwerden, auffälliger Stuhlgang, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Stuhl-drang, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Steatorrhöe, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gallenblasenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Abnormer Hautgeruch, Akne
	Gelegentlich	Alopezie, Hyperhidrose, juckender Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen, Gelenksschwellung, Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten, Plantarfasziitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Blasenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Metrorrhagie
	Gelegentlich	Amenorrhöe, unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, peripheres Ödem
	Gelegentlich	Hunger, Pyrexie
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, vergrößerte Anionenlücke, verminderte Lymphozytenzahl, vermindertes Vitamin D
	Gelegentlich	Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut, Erhöhung der Triglyceride im Blut, auffälliges Elektrokardiogramm, Erhöhung der Lipoproteine geringer Dichte, Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

UCDs sind ererbte Mangelkrankungen von Enzymen oder Transportern, die für die Synthese von Harnstoff aus Ammoniak (NH_3 , NH_4^+) erforderlich sind. Das Fehlen dieser Enzyme oder Transporter führt zur Akkumulation von toxischen Ammoniakspiegeln im Blut und Gehirn der betroffenen Patienten. Glycerolphenylbutyrat wird von Pankreaslipasen hydrolysiert und liefert PBA, welches durch beta-Oxidation zu PAA umgewandelt wird, dem aktiven Bestandteil von Glycerolphenylbutyrat. PAA wird durch Acetylierung in der Leber und den Nieren mit Glutamin (welches 2 Stickstoffmoleküle enthält) konjugiert; dabei bildet sich PAGN, das über die Nieren ausgeschieden wird. Auf molekularer Basis enthält PAGN, vergleichbar mit Harnstoff, 2 Mol Stickstoff und liefert ein alternatives Vehikel für die Ausscheidung von Stickstoff-Abfall.

Pharmakodynamische Wirkungen

Pharmakologische Wirkungen

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

Kardio-Elektrophysiologie

Die Wirkung mehrerer Dosen Glycerolphenylbutyrat zu 13,2 g/Tag und 19,8 g/Tag (ungefähr 69 % und 104 % der maximal empfohlenen täglichen Dosis) auf das QTc-Intervall wurde in einer randomisierten, Placebo- und aktiv kontrollierten (Moxifloxacin 400 mg) Crossover-Studie mit vier Behandlungsarmen bei 57 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Die obere Grenze des einseitigen KI von 95 % für die größte Pla-

cebo-adjustierte, Baseline-korrigierte QTc, basierend auf einer individuellen Korrekturmethode (QTcl) für Glycerolphenylbutyrat, lag unter 10 ms, was zeigt, dass Glycerolphenylbutyrat keine QT/QTc-verlängernde Wirkung hatte. Die Assay-Empfindlichkeit wurde durch eine signifikante QTc-Verlängerung mittels positiver Kontrolle durch Moxifloxacin bestätigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien mit erwachsenen Patienten mit UCDs

Aktiv kontrollierte, 4-wöchige, Nicht-Unterlegenheits-, verblindete Crossover-Studie (Studie 1)

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

Glycerolphenylbutyrat war Natriumphenylbutyrat hinsichtlich der 24-Stunden-AUC für Ammoniak nicht unterlegen. 44 Patienten wurden in dieser Analyse beurteilt. Die 24-Stunden-Ammoniak-AUCs für venöses Ammoniak im Steady State der Dosierung waren 866 Mikromol/l*Stunde bzw. 977 Mikromol/l*Stunde unter Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat (n = 44, Verhältnis der geometrischen Mittel 0,91; 95 % Konfidenzintervalle 0,799 und 1,034).

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

Offene, unkontrollierte Verlängerungsstudie bei Erwachsenen

Eine langfristige (12 Monate), unkontrollierte, offene Studie (Studie 2) wurde durchgeführt, um die monatliche Ammoniakkontrolle und Hyperammonämie-Krisen über einen Zeitraum von 12 Monaten zu bewerten. Insgesamt 51 erwachsene Patienten mit Mängeln an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG und HHH wurden in die Studie aufgenommen, und bis auf 6 Patienten hatten alle von Natriumphenylbutyrat zu den äquivalenten Dosen von Glycerolphenylbutyrat gewechselt. Die venösen Ammoniakspiegel wurden monatlich überwacht. Die mittleren venösen Nüchtern-Ammoniakwerte bei Erwachsenen in Studie 2 lagen während der

langfristigen Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat innerhalb der normalen Grenzen (Bereich: 6 bis 30 Mikromol/l). Von den 51 an Studie 2 teilnehmenden erwachsenen Patienten berichteten 7 (14 %) von insgesamt 10 Hyperammonämie-Krisen während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat, verglichen mit 9 Patienten (18 %), die insgesamt von 15 Krisen in den 12 Monaten vor Studieneintritt berichtet hatten, während sie mit Natriumphenylbutyrat behandelt worden waren.

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit pädiatrischen Patienten mit UCDs

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

Es zeigte sich, dass Glycerolphenylbutyrat gegenüber Natriumphenylbutyrat in beiden pädiatrischen Studien bezüglich der Ammoniakkontrolle nicht unterlegen war. In der gepoolten Analyse der kurzfristigen Studien mit Kindern (Studie 3 und Studie 4) war der Ammoniakspiegel im Plasma nach dem Wechsel zu Glycerolphenylbutyrat signifikant niedriger; Ammoniak-AUC_{0-24 Std.} war 626,79 bzw. 871,72 (Mikromol/l)*Stunde während der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat (n = 26, Verhältnis der geometrischen Mittel 0,79; 95 % Konfidenzintervalle 0,647 und 0,955). Die mittleren Glutaminspiegel im Blut waren nach der Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat verglichen mit Natriumphenylbutyrat mit $-45,2 \pm 142,94$ Mikromol/l auch nicht signifikant niedriger (p = 0,135, gepaarter t-Test; p = 0,114, Wilcoxon-Signed-Rank-Test).

Offene, unkontrollierte Verlängerungsstudien bei pädiatrischen Patienten

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

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

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

Studie an Kindern im Alter von unter 2 Monaten

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

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

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

Insgesamt 10 pädiatrische Patienten mit UCDs im Alter von 2 Monaten bis unter 2 Jah-

ren nahmen an einer unkontrollierten, offenen Langzeitstudie (24 Monate) teil. Sechs dieser Patienten wechselten von Natriumphenylbutyrat zu RAVICTI, und 1 Patient wechselte von Natriumphenylbutyrat und Natriumbenzoat. Zwei Patienten waren zuvor nicht behandelt worden, und bei einem weiteren Patienten wurde intravenös verabreichtes Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat schrittweise abgesetzt, während die Behandlung mit RAVICTI eingeleitet wurde.

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

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

Die Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 zusammengefasst.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Bei gesunden, nüchternen erwachsenen Teilnehmern, die eine einzelne orale Dosis von 2,9 ml/m² Glycerolphenylbutyrat erhielten, traten die höchsten Plasmaspiegel von PBA, PAA und PAGN nach 2, 4 bzw. 4 Stunden auf. Bei der Gabe einer Einzeldosis Glycerolphenylbutyrat waren Plasma-

konzentrationen von PBA bei 15 von 22 Teilnehmern bei der ersten Probenahme nach der Dosis (0,25 Stunden) quantifizierbar. Die mittlere maximale Konzentration (C_{max}) für PBA, PAA und PAGN war 37,0 µg/ml, 14,9 µg/ml bzw. 30,2 µg/ml. Bei gesunden Teilnehmern wurde kein intaktes Glycerolphenylbutyrat im Plasma nachgewiesen.

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Nach oraler Anwendung hydrolysieren Pankreaslipasen Glycerolphenylbutyrat und setzen PBA frei. PBA wird durch β -Oxidation zu PAA, welches in der Leber und in den Nieren über das Enzym Phenylacetyl-CoA: L-Glutamin-N-Acetyltransferase mit Glutamin konjugiert wird, es entsteht PAGN. PAGN wird danach im Urin ausgeschieden.

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

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

und für Patienten mit 9 ml zweimal täglich im Bereich von 1,18 bis 3,19.

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

Elimination

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

Besondere Populationen

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Geschlecht

Bei gesunden erwachsenen Freiwilligen zeigte sich ein Geschlechtseffekt für alle Metaboliten, dabei hatten Frauen generell höhere Plasmakonzentrationen aller Metaboliten als Männer bei der jeweiligen Dosisstufe. Bei gesunden weiblichen Freiwilligen war die C_{max} nach Anwendung von 4 ml bzw. 6 ml dreimal täglich für 3 Tage für PAA 51 % und 120 % höher als bei männlichen Freiwilligen. Die dosisnormalisierte mittlere

$AUC_{0-23 \text{ Std.}}$ für PAA war bei Frauen 108 % höher als bei Männern. Die Dosierung bei UCD-Patienten muss jedoch unabhängig vom Geschlecht, basierend auf den spezifischen metabolischen Anforderungen und der Enzym-Restkapazität des Patienten individualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Karzinogenität

In einer Studie an Ratten verursachte Glycerolphenylbutyrat die statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz des pankreatischen Azinuszell-Adenoms, -Karzinoms und kombiniert -Adenoms oder -Karzinoms bei männlichen und weiblichen Tieren in Dosen, die 4,7- und 8,4-mal der Dosis bei erwachsenen Patienten entsprechen (6,87 ml/m²/Tag, basierend auf den kombinierten AUCs für PBA und PAA). Die Inzidenz der folgenden Tumore war bei weiblichen Ratten ebenfalls erhöht: Follikuläres Schilddrüsen-Adenom, -Karzinom und kombiniert -Adenom oder -Karzinom, kombiniert Adenom oder Karzinom der Nebennierenrinde, zervikales Schwannom, uteriner endometrialer Stroma-Polyp und kombiniert -Polyp oder Sarkom.

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

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

Beeinträchtigung der Fertilität

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

Studien zur Entwicklung

Die orale Anwendung von Glycerolphenylbutyrat während der Phase der Organogenese bei Ratten und Kaninchen hatte bei der 2,7- bzw. 1,9-fachen Dosis von erwachsenen Patienten keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung. Jedoch wurden in einer Studie an Ratten mit der ungefähr sechsfachen Dosis von erwachsenen Patienten basierend auf den kombinierten AUCs für PBA und PAA maternale Toxizität und negative Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet, einschließlich eines verminderten fetalen Gewichts und des Auftretens von Halsrippe. Bei Ratten wurden nach oraler Anwendung an trächtige Ratten während der Organogenese und der Laktation bis Tag 92 nach der Geburt keine Abnormalitäten der Entwicklung beobachtet.

Studie an juvenilen Tieren

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Flasche enthält 25 ml Flüssigkeit.

Packungsgröße: 1 Flasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Jeden Tag sollte eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Die Applikationsspritze darf zwischen den täglichen Dosen nicht gespült werden, da das Eindringen von Wasser dazu führt, dass Glycerolphenylbutyrat abgebaut wird. Nach der letzten Dosis jedes Tages sollte die Applikationsspritze entsorgt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1062/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. November 2015

Datum der Verlängerung der Zulassung:
25. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

01.10.2022

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt