

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAVICTI 1,1 g/ml liquido orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di liquido contiene 1,1 g di glicerolo fenilbutirrato corrispondente a una densità di 1,1 g/ml.

Il prodotto non contiene eccipienti.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liquido orale.

Liquido limpido, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RAVICTI è indicato per l'uso come terapia aggiuntiva per il trattamento cronico di pazienti con disturbi del ciclo dell'urea (UCD) incluse le carenze di carbamoil fosfato sintetasi-I (CPS), ornitina carbamiltransferasi (OTC), argininosuccinato sintetasi (ASS), argininosuccinato liasi (ASL), arginasi I (ARG) e carenza di ornitina translocasi (sindrome iperornitinemia-iperammoniemia-omocitrullinuria [hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria, HHH]), che non possono essere gestiti soltanto con la restrizione proteica e/o con l'integrazione di aminoacidi nella dieta.

RAVICTI deve essere usato in associazione a un regime dietetico ipoproteico e, in alcuni casi, a integratori alimentari (per esempio, integratori di aminoacidi essenziali, arginina, citrullina e integratori calorici privi di proteine).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

RAVICTI deve essere prescritto da un medico esperto nella gestione delle UCD.

Posologia

RAVICTI deve essere usato in associazione a un regime dietetico ipoproteico e a volte a integratori alimentari (per esempio aminoacidi essenziali, arginina, citrullina, integratori calorici privi di proteine) in base all'assunzione giornaliera di proteine nella dieta necessarie a favorire la crescita e lo sviluppo.

La dose giornaliera deve essere aggiustata in modo individuale, secondo la tolleranza alle proteine del paziente e la necessaria assunzione giornaliera di proteine alimentari.

La terapia con RAVICTI può essere necessaria per tutta la durata della vita, salvo si decida di eseguire un trapianto epatico ortotopico.

Adulti e bambini

Le dosi raccomandate per i pazienti naïve all'acido fenilbutirrico e per pazienti che passano dal sodio fenilbutirrato o dal sodio fenilacetato/benzoato di sodio per iniezione a RAVICTI sono diverse.

La dose giornaliera totale raccomandata di RAVICTI è basata sulla superficie corporea ed è compresa tra 4,5 ml/m²/die e 11,2 ml/m²/die [da 5,3 g/m²/die a 12,4 g/m²/die) e deve tener conto di quanto segue:

La dose giornaliera totale deve essere divisa in quantità uguali e somministrata al pasto o alla poppata (per esempio da tre a sei volte al giorno). Ogni dose deve essere arrotondata allo 0,1 ml superiore più vicino per i pazienti di età inferiore a 2 anni e allo 0,5 ml superiore più vicino per i pazienti dai 2 anni in poi.

Dose iniziale raccomandata nei pazienti naïve al fenilbutirrato:

- 8,5 ml/m²/die (9,4 g/m²/die) in pazienti con superficie corporea (body surface area, BSA) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/die (8 g/m²/die) in pazienti con una BSA ≥ 1,3 m²

Dose iniziale per pazienti che passano dal sodio fenilbutirrato a RAVICTI:

I pazienti che passano dal sodio fenilbutirrato a RAVICTI devono ricevere la dose di RAVICTI contenente la stessa quantità di acido fenilbutirrico. La conversione si effettua come segue:

- dose totale giornaliera di RAVICTI (ml) = dose totale giornaliera di sodio fenilbutirrato compresse (g) x 0,86
- dose totale giornaliera di RAVICTI (ml) = dose totale giornaliera di sodio fenilbutirrato polvere (g) x 0,81

Dose iniziale per pazienti che passano dal sodio fenilacetato/benzoato di sodio per iniezione a RAVICTI:

Dopo la stabilizzazione con ammoniaca controllata, i pazienti che passano dal sodio fenilacetato/benzoato di sodio a RAVICTI devono ricevere una dose di RAVICTI all'estremità più alta dell'intervallo di trattamento (11,2 ml/m²/die) con misurazioni delle concentrazioni plasmatiche di ammoniaca per determinare il dosaggio successivo.

Lo schema posologico giornaliero raccomandato di 8,5 ml/m²/die-11,2 ml/m²/die per un periodo fino a 24 ore per pazienti stabilizzati senza ulteriore presenza di iperammoniemia è il seguente:

- Fase 1: 100% della dose di sodio fenilacetato/benzoato di sodio e 50% della dose di RAVICTI per 4-8 ore;
- Fase 2: 50% della dose di sodio fenilacetato/benzoato di sodio e 100% della dose di RAVICTI per 4-8 ore;
- Fase 3: interruzione della dose di sodio fenilacetato/benzoato di sodio e dose completa di RAVICTI continuata secondo lo schema di somministrazione per 4-8 ore.

Per informazioni sulle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche in questo gruppo di età, vedere i paragrafi 5.1 e 5.2.

Aggiustamento e monitoraggio della dose negli adulti e nei bambini:

la dose giornaliera deve essere aggiustata individualmente in base alla capacità di sintesi dell'urea del paziente, se presente, alla tolleranza alle proteine e all'assunzione giornaliera di proteine nella dieta necessarie a favorire la crescita e lo sviluppo. Le proteine nella dieta rappresentano all'incirca il 16% di azoto per peso. Ponendo che all'incirca il 47% dell'azoto alimentare viene escreto come prodotto di scarto e all'incirca il 70% di una dose di acido 4-fenilbutirrico (PBA) somministrata sarà convertito in fenilacetilglutamina urinaria (U-PAGN), una dose iniziale stimata di glicerolo fenilbutirrato per un periodo di 24 ore è 0,6 ml di glicerolo fenilbutirrato per grammo di proteine ingerite nella dieta nell'arco delle 24 ore, presumendo che tutto l'azoto di scarto sia coperto da glicerolo fenilbutirrato ed escreto sotto forma di fenilacetilglutamina (PAGN).

Aggiustamento basato sull'ammoniaca plasmatica

La dose di glicerolo fenilbutirrato deve essere aggiustata per produrre un livello di ammoniaca plasmatica a digiuno che è inferiore alla metà del limite superiore della norma (upper limit of normal, ULN) in pazienti di età pari o superiore a 6 anni. Nei neonati e nei bambini piccoli (in genere al di sotto di 6 anni di età), nei quali è problematico ottenere l'ammoniaca a digiuno a causa dell'alimentazione frequente, occorre tenere al di sotto dell'ULN la prima ammoniaca del mattino.

Aggiustamenti basati sulla fenilacetilglutammina urinaria

Le misurazioni dell'U-PAGN possono essere utilizzate per aiutare a stabilire l'aggiustamento della dose di glicerolo fenilbutirrato e valutare la compliance. Ogni grammo di U-PAGN escreto nel corso delle 24 ore copre l'azoto di scarto generato da 1,4 grammi di proteine della dieta. Se l'escrezione di U-PAGN è insufficiente a coprire l'assunzione giornaliera di proteine nella dieta e l'ammoniaca a digiuno è superiore alla metà dell'ULN raccomandato, la dose di glicerolo fenilbutirrato deve essere aggiustata verso l'alto. La quantità di aggiustamento della dose deve prevedere la quantità di proteina alimentare che non è stata coperta, come indicato dal livello di U-PAGN delle 24 ore e dalla dose di glicerolo fenilbutirrato stimata necessaria per ogni grammo di proteina alimentare ingerita.

Concentrazioni di U-PAGN isolate al di sotto dei seguenti livelli possono indicare una scorretta somministrazione del medicinale e/o una scarsa compliance:

- 9000 microgrammi (mcg/ml) per pazienti < 2 anni di età
- 7000 microgrammi (mcg/ml) per pazienti ≥ 2 anni di età con una BSA di $\leq 1,3$
- 5000 microgrammi (mcg/ml) per pazienti ≥ 2 anni di età con una BSA di $\leq 1,3$

Se le concentrazioni isolate di U-PAGN rientrano in questi livelli, valutare la compliance con il medicinale e/o l'efficacia della somministrazione del medicinale (per esempio, attraverso un sondino alimentare) e considerare di aumentare la dose di glicerolo fenilbutirrato nei pazienti conformi alla terapia per raggiungere il controllo ottimale dell'ammoniaca (entro i limiti normali per pazienti al di sotto di 2 anni di età e al di sotto della metà dell'ULN nei pazienti a digiuno di età superiore).

Aggiustamento in base al fenilacetato e alla fenilacetilglutammina plasmatici

Sintomi di vomito, nausea, cefalea, sonnolenza (somnolence), confusione o sonnolenza (sleepiness) in assenza di alti livelli di ammoniaca o malattia intercorrente possono essere segni di tossicità da acido fenilacetico (phenylacetic acid, PAA) (vedere paragrafo 4.4, Tossicità da PAA). Pertanto, la misurazione dei livelli plasmatici di PAA e PAGN può essere utile a guidare il dosaggio. Si è osservato che il rapporto fra PAA e PAGN (entrambi misurati in $\mu\text{g/ml}$) è in genere inferiore a 1 nei pazienti senza accumulo di PAA. Nei pazienti con un rapporto fra PAA e PAGN superiore a 2,5, un ulteriore aumento della dose di glicerolo fenilbutirrato può non aumentare la formazione di PAGN, nonostante l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di PAA, a causa della saturazione della reazione di coniugazione. In questi casi, aumentare la frequenza della dose può causare livelli plasmatici di PAA e PAGN più bassi. I livelli di ammoniaca devono essere monitorati attentamente quando si cambia la dose di glicerolo fenilbutirrato.

Carenza di N-acetilglutammato sintasi (N-acetylglutamate synthase, NAGS) e CITRINA (citrullinemia di tipo 2)

La sicurezza e l'efficacia di RAVICTI per il trattamento di pazienti con carenza di N-acetilglutammato sintasi (NAGS) e CITRINA (citrullinemia di tipo 2) non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa per pazienti adulti e pediatrici

Popolazioni speciali

Anziani ≥ 65 anni

Gli studi clinici di RAVICTI non includono un numero sufficiente di soggetti ≥ 65 anni di età per determinare se rispondano diversamente dai soggetti più giovani. In generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere operata con cautela, solitamente iniziando dal dosaggio più basso, rispecchiando la maggiore frequenza di disfunzione epatica, renale o cardiaca e la concomitanza di malattia o altra terapia farmacologica.

Insufficienza epatica

Poiché la conversione di PAA in PAGN avviene nel fegato, i pazienti con insufficienza epatica severa possono manifestare una ridotta capacità di conversione, un livello plasmatico di PAA più elevato e un rapporto plasmatico fra PAA e PAGN più elevato. Pertanto, il dosaggio per i pazienti adulti e pediatrici con insufficienza epatica lieve, moderata o severa deve essere iniziato alla dose più bassa dell'intervallo di dosaggio raccomandato (4,5 ml/m²/die) e mantenuto alla dose più bassa necessaria al controllo dei livelli di ammoniaca del paziente. Un rapporto plasmatico fra PAA e PAGN superiore a 2,5 può indicare saturazione della capacità di conversione di PAA in PAGN e la necessità di ridurre il dosaggio e/o di aumentare la frequenza di somministrazione. Il rapporto plasmatico fra PAA e PAGN può essere utile nel monitoraggio del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi in pazienti affetti da UCD con insufficienza renale; la sicurezza del glicerolo fenilbutirrato in pazienti con insufficienza renale non è nota. RAVICTI deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale severa. Preferibilmente, questi pazienti devono iniziare e mantenere la dose minima necessaria a controllare i livelli ematici di ammoniaca.

Modo di somministrazione

Uso orale o gastrointestinale.

RAVICTI deve essere preso ai pasti e somministrato direttamente in bocca attraverso una siringa orale. Non aggiungere e mescolare il medicinale in grandi volumi di altri liquidi poiché il glicerolo fenilbutirrato è più pesante dell'acqua e ciò può causare una somministrazione incompleta. Sono stati condotti studi di compatibilità (vedere paragrafo 4.5). RAVICTI può essere aggiunto a una piccola quantità di purea di mela, ketchup o purea di zucca e deve essere usato entro 2 ore se conservato a temperatura ambiente (25° C). Il medicinale può essere mescolato a formulazioni medicinali (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree e Citrulline) e utilizzato entro 2 ore se conservato a 25 °C o fino a 24 ore se conservato in frigorifero.

Per l'inizio del trattamento, la farmacia fornirà una confezione di inizio trattamento contenente il medicinale, un adattatore per il tappo del flacone richiudibile e 7 siringhe orali contrassegnate CE opportunamente dimensionate per somministrare la dose corretta (vedere paragrafo 6.5). Dopo l'inizio del trattamento, la farmacia fornirà una confezione standard contenente il medicinale e l'adattatore per il tappo del flacone richiudibile. Ulteriori siringhe orali contrassegnate CE compatibili con l'adattatore per il tappo del flacone richiudibile possono essere ottenute presso una qualsiasi farmacia.

Aprire la bottiglia di RAVICTI premendo il tappo verso il basso e ruotandolo a sinistra. Ruotare l'adattatore per il tappo del flacone richiudibile sulla bottiglia. Posizionare la punta della siringa orale nell'adattatore per il tappo del flacone richiudibile. Capovolgere il flacone con la siringa orale ancora inserita. Riempire la siringa orale tirando indietro lo stantuffo fino a quando la siringa sia piena della quantità desiderata di medicinale. Picchiettare la siringa orale per rimuovere le bolle d'aria, accertandosi di averla riempita con la corretta quantità di liquido. Ingerire il liquido dalla siringa orale o collegare la siringa a un sondino gastrostomico o nasogastrico. La stessa siringa orale deve essere utilizzata per tutte le dosi assunte ogni giorno. È importante garantire che la siringa orale sia tenuta pulita e asciutta negli intervalli delle somministrazioni. Non lavare il tappo del flacone richiudibile o la siringa orale durante gli intervalli tra dosi giornaliere poiché in presenza di acqua il glicerolo fenilbutirrato si degrada. Dopo l'uso, chiudere accuratamente il cappuccio attaccato all'adattatore per il flacone richiudibile. Dopo l'ultima dose della giornata, la siringa orale deve essere smaltita. Il tappo del flacone richiudibile deve essere smaltito quando il flacone è vuoto o quando siano trascorsi 14 giorni dopo l'apertura del flacone, anche se questo non fosse vuoto. Deve essere utilizzato un nuovo tappo del flacone richiudibile per ciascun nuovo flacone che viene aperto.

A pazienti non in grado di assumere il medicinale per bocca, RAVICTI può essere somministrato anche attraverso un sondino nasogastrico o gastrostomico in silicone contrassegnato CE.

Per ulteriori informazioni sul modo di somministrazione e sugli studi di compatibilità/stabilità in uso, fare riferimento al paragrafo 6.6.

Preparazione per la somministrazione attraverso il sondino nasogastrico o gastrostomico:

Studi *in vitro* per la valutazione del recupero in percentuale della dose somministrata attraverso sondino nasogastrico, nasodigiunale o gastrostomico hanno dimostrato che la percentuale di dose recuperata era >99% per dosi ≥ 1 ml e del 70% per una dose di 0,5 ml. Per i pazienti in grado di deglutire liquidi, RAVICTI può essere assunto oralmente, anche da quelli con sondino nasogastrico e/o gastrostomico. Tuttavia, per i pazienti che non riescono a deglutire liquidi, può essere utilizzato un sondino nasogastrico o gastrostomico per la somministrazione di RAVICTI come segue:

- utilizzare una siringa orale per aspirare dal flacone la dose prescritta di RAVICTI.
- Posizionare la punta della siringa orale sulla punta del sondino gastrostomico/nasogastrico.
- Utilizzando lo stantuffo della siringa orale, somministrare RAVICTI nel sondino.
- Risciacquare con 10 ml d'acqua o con una formulazione medicinale e consentire il drenaggio del risciacquo dopo la somministrazione.

La somministrazione di dosi pari a 0,5 ml o inferiori attraverso sondino nasogastrico, gastrostomico o nasodigiunale non è consigliata, dato il basso recupero della dose somministrata del farmaco.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo.
- Trattamento dell'iperammoniemia acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Persino durante il trattamento con glicerolo fenilbutirrato alcuni pazienti possono sviluppare iperammoniemia acuta, inclusa l'encefalopatia iperammoniemica.

Ridotto assorbimento di fenilbutirrato nell'insufficienza pancreatica o nel malassorbimento intestinale

Gli enzimi pancreatici esocrini idrolizzano il glicerolo fenilbutirrato nell'intestino tenue, separando la parte attiva, il fenilbutirrato, dal glicerolo. Questo processo consente al fenilbutirrato di essere assorbito nella circolazione. L'assenza o scarsità degli enzimi pancreatici o una malattia intestinale derivante da malassorbimento dei grassi può causare una digestione ridotta o assente del glicerolo fenilbutirrato e/o assorbimento di fenilbutirrato e un ridotto controllo dell'ammoniaca plasmatica. I livelli di ammoniaca devono essere attentamente monitorati in pazienti con insufficienza pancreatica o malassorbimento intestinale.

Neurotossicità

Manifestazioni cliniche reversibili indicanti neurotossicità (per esempio, nausea, vomito, sonnolenza) sono state associate a livelli di fenilacetato compresi fra 499 e 1285 $\mu\text{g/ml}$ in pazienti oncologici che ricevevano PAA per endovena. Sebbene non siano stati riscontrati nella sperimentazione clinica con pazienti affetti da UCD, alti livelli di PAA devono essere sospettati in pazienti (soprattutto nei bambini di età < 2 mesi) con inspiegabile sonnolenza, confusione, nausea e letargia che hanno livelli di ammoniaca normali o bassi.

Se i sintomi di vomito, nausea, cefalea, sonnolenza, confusione, o letargia sono presenti in assenza di alti livelli di ammoniaca o di malattie intercorrenti, misurare il livello di PAA plasmatico e il rapporto PAA-PAGN e prendere in considerazione una riduzione del dosaggio di glicerolo fenilbutirrato o un aumento della frequenza di somministrazione, se il livello di PAA è superiore a 500 $\mu\text{g/ml}$ e il rapporto fra PAA e PAGN è superiore a 2,5.

Monitoraggio e test di laboratorio

La dose giornaliera deve essere aggiustata individualmente in base alla capacità stimata di sintesi dell'urea del paziente, se presente, al profilo di aminoacidi, alla tolleranza alle proteine e all'assunzione giornaliera di proteine nella dieta necessarie a favorire la crescita e lo sviluppo. È possibile che siano necessarie formulazioni di aminoacidi integrativi per mantenere entro i limiti normali gli aminoacidi

essenziali e gli aminoacidi a catena ramificata. Ulteriori aggiustamenti possono basarsi sul monitoraggio dell'ammoniaca, della glutammina, dell'U-PAGN plasmatiche e/o del PAA e del PAGN plasmatici nonché sul rapporto plasmatico fra PAA e PAGN (vedere paragrafo 4.2).

Altri medicinali che possono influenzare l'ammoniaca

Corticosteroidi

L'uso di corticosteroidi può causare la scomposizione delle proteine del corpo e aumentare i livelli plasmatici di ammoniaca. In caso di uso concomitante di corticosteroidi e glicerolo fenilbutirrato, monitorare attentamente i livelli di ammoniaca.

Acido valproico e aloperidolo

L'iperammoniemia può essere indotta dall'aloferidolo e dall'acido valproico. In caso di uso concomitante di acido valproico o aloperidolo, è necessario monitorare attentamente i livelli di ammoniaca nei pazienti affetti da UCD.

Probenecid

Il probenecid può inibire l'escrezione renale dei metaboliti del glicerolo fenilbutirrato, inclusa la PAGN.

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6).

Gravidanza

RAVICTI non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con glicerolo fenilbutirrato, vedere paragrafo 4.6.

Glicerolo

Il glicerolo fenilbutirrato somministrato alla dose massima raccomandata contiene meno di 0,5 g di glicerolo per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di medicinali noti per inibire la lipasi deve essere impiegato con cautela, poiché il glicerolo fenilbutirrato viene idrolizzato dalla lipasi digestiva in acido fenilbutirrato e glicerolo. Ciò può essere associato a un rischio più elevato di interazione del medicinale con gli inibitori della lipasi e con la lipasi contenuta nelle terapie sostitutive degli enzimi pancreatici.

Un potenziale effetto sull'isoenzima del CYP2D6 non può essere escluso e occorre usare cautela nei pazienti che ricevono medicinali che sono substrati del CYP2D6.

Il glicerolo fenilbutirrato e/o i suoi metaboliti, PAA e PBA, hanno dimostrato di indebolire gli induttori dell'enzima del CYP3A4 *in vivo*. L'esposizione *in vivo* al glicerolo fenilbutirrato ha causato una riduzione dell'esposizione sistemica a midazolam pari al 32% circa e un aumento dell'esposizione al 1-idrossi metabolita di midazolam, suggerendo che la somministrazione allo stato stazionario di glicerolo fenilbutirrato causa induzione del CYP3A4. Esiste un potenziale di interazione del glicerolo fenilbutirrato come induttore del CYP3A4 e i medicinali prevalentemente metabolizzati dal percorso CYP3A4. Pertanto, gli effetti terapeutici e/o i livelli dei metaboliti dei medicinali, inclusi alcuni contraccettivi orali, che sono substrati di questo enzima possono essere ridotti e non possono essere garantiti i loro pieni effetti a seguito di co-somministrazione con il glicerolo fenilbutirrato.

Altri medicinali, quali corticosteroidi, acido valproico, aloperidolo e probenecid, possono potenzialmente influenzare i livelli di ammoniaca, vedere paragrafo 4.4.

Gli effetti del glicerolo fenilbutirrato sull'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) e la possibile interazione con celecoxib sono stati studiati nell'uomo e non sono state osservate evidenze di interazione.

Gli effetti del glicerolo fenilbutirrato su altri isoenzimi del CYP non sono stati studiati negli esseri umani e non possono essere esclusi.

Studi di compatibilità hanno dimostrato la stabilità chimica e fisica del glicerolo fenilbutirrato durante l'uso con i seguenti alimenti e integratori alimentari: purea di mela, ketchup, purea di zucca e cinque formulazioni medicinali (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree e Citrulline) tipicamente consumate dai pazienti affetti da UCD (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/metodi contraccettivi per uomini e donne

L'uso di RAVICTI nelle donne potenzialmente fertili deve essere accompagnato dall'uso di un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso del glicerolo fenilbutirrato in donne in gravidanza sono limitati.

Il glicerolo fenilbutirrato non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se il glicerolo fenilbutirrato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con glicerolo fenilbutirrato tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Il glicerolo fenilbutirrato non ha effetti sulla fertilità o la funzione riproduttiva nei ratti maschio e femmina (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dato che il trattamento con glicerolo fenilbutirrato può provocare capogiri o cefalea (vedere paragrafo 4.8), RAVICTI può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti non devono guidare né utilizzare macchinari mentre manifestano tali effetti indesiderati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse è basata sull'esposizione in 114 pazienti (65 adulti e 49 bambini di età compresa fra i 2 mesi e i 17 anni) con carenze di CPS, OTC, ASS, ASL, ARG o HHH nel corso di 4 studi clinici a breve termine e di 3 studi clinici a lungo termine, in cui 90 pazienti hanno completato la durata di 12 mesi (esposizione mediana = 51 settimane).

All'inizio del trattamento possono insorgere dolori addominali, nausea, diarrea e/o cefalea; queste reazioni scompaiono solitamente entro pochi giorni anche continuando il trattamento. Le reazioni avverse riportate più frequentemente (> 5%) durante il trattamento con glicerolo fenilbutirrato erano diarrea, flatulenza e cefalea (8,8% ciascuno); diminuzione dell'appetito (7,0%), vomito (6,1%); e stanchezza, nausea e odore anomalo della pelle (5,3% ciascuno)

Altre reazioni avverse sono state valutate in uno studio clinico con 16 pazienti affetti da UCD di età inferiore a 2 mesi. L'esposizione media è stata di 10 mesi (intervallo 2-20 mesi).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate per classe di sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Qualsiasi reazione avversa riportata in 1 paziente soddisfaceva i criteri di definizione non comune. A causa della rarità della popolazione affetta da UCD e della dimensione esigua del database di sicurezza del medicinale (N=114), non è nota la frequenza delle reazioni avverse al farmaco per le classi raro e molto raro.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione gastrointestinale virale
Patologie endocrine	Non comune	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito
	Non comune	Ipoalbuminemia, ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Avversione al cibo
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro, mal di testa, tremore
	Non comune	Disgeusia, letargia, parestesia, iperattività psicomotoria, sonnolenza, disturbi del linguaggio
	Non comune	Stato confusionale, umore depresso
Patologie cardiache	Non comune	Aritmia ventricolare
Patologie vascolari	Non comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Disfonia, epistassi, congestione nasale, dolore orofaringeo, irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Comune	Flatulenza, diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, dispepsia, distensione addominale, costipazione, disagio orale, conati.
	Non comune	Disturbi addominali, feci anormali, bocca secca, eruttazioni, urgenza di defecare, dolore all'addome superiore e/o inferiore, defecazione dolorosa, steatorrea, stomatite.
Patologie epatobiliari	Non comune	Dolori alla cistifellea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Odore della pelle anormale, acne
	Non comune	Alopecia, iperidrosi, rash pruriginoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mal di schiena, gonfiore alle articolazioni, spasmi muscolari, dolore alle estremità, fascite plantare
Patologie renali e urinarie	Non comune	Dolori alla vescica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Metrorragia
	Non comune	Amenorrea, mestruazioni irregolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza, edema periferico
	Non comune	Fame, piressia
Esami diagnostici	Comune	Aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento del gap anionico, diminuzione della conta linfocitaria, diminuzione della vitamina D
	Non comune	Aumento dei livelli di potassio nel sangue,

		aumento di trigliceridi nel sangue, elettrocardiogramma anomalo, aumento delle lipoproteine a bassa densità, tempo di protrombina prolungato, aumento della conta leucocitaria, aumento di peso corporeo, calo di peso corporeo.
--	--	--

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse riportate nei pazienti pediatrici più che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con glicerolo fenilbutirato includevano dolori all'addome superiore e aumento del gap anionico (2 su 49 pazienti pediatrici [4,1%] rispetto a 0 su 51 pazienti adulti [0%]).

In un altro studio a lungo termine (24 mesi), non controllato, in aperto, è stata valutata la sicurezza di RAVICTI in 16 pazienti con UCD di età inferiore a 2 mesi e in 10 pazienti pediatrici con UCD di età compresa tra 2 mesi e < 2 anni. L'esposizione media è stata di 10 mesi (intervallo 2-20 mesi), mentre nei bambini di età da 2 mesi a < 2 anni è stata di 9 mesi (intervallo 0,2-20,3 mesi). Le reazioni avverse al farmaco (ADR) sono riassunte di seguito.

ADR nei pazienti di età inferiore a 2 mesi

Classificazione per sistemi e organi	Totale (N=16)
Patologie del sistema emolinfopoietico	2 (12,5%)
Anemia, Trombocitosi	1 (6,3%) ciasc.
Patologie gastrointestinali	3 (18,8%)
Diarrea,	2 (12,5%)
Costipazione, Flatulenza, Malattia da reflusso gastroesofageo	1 (6,3%) ciasc.
Esami diagnostici	4 (25%)
Riduzione del livello di amminoacidi	1 (6,3%)
Aumento delle gammaglutamiltransferasi	1 (6,3%)
Aumento dell'enzima epatico	1 (6,3%)
Aumento delle transaminasi	1 (6,3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1 (6,3%)
Ipofagia	1 (6,3%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	3(18,8%)
Rash	3(18,8%)

ADR in pazienti di età da 2 mesi a < 2 anni

Classe sistemico-organica Termine preferito	Totale (N=10)
Patologie gastrointestinali	2 (20%)
Costipazione	1 (10%)
Diarrea	1 (10%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2 (20%)
Eczema	1 (10%)
Striature delle unghie	1 (10%)
Rash	1 (10%)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

PAA, il metabolita attivo del glicerolo fenilbutirrato, è associato a segni e sintomi di neurotossicità (vedere paragrafo 4.4) e può accumularsi in pazienti che ricevono un sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, la somministrazione del medicinale deve essere interrotta e il paziente monitorato per segni e sintomi di reazioni avverse.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti del tratto digerente e del metabolismo, vari prodotti del tratto digerente e del metabolismo Codice ATC: A16AX09

Meccanismo di azione

Il glicerolo fenilbutirrato è un medicinale che lega l'azoto. È un trigliceride contenente 3 molecole di PBA legate alla struttura del glicerolo.

Le UCD sono carenze ereditarie di enzimi o trasportatori necessari alla sintesi dell'urea dall'ammoniaca (NH_3 , NH_4^+). L'assenza di questi enzimi o trasportatori esita nell'accumulo di livelli tossici di ammoniaca nel sangue e nel cervello dei pazienti interessati. Il glicerolo fenilbutirrato viene idrolizzato dalle lipasi pancreatiche in PBA che viene convertito mediante ossidazione beta in PAA, la parte attiva del glicerolo fenilbutirrato. PAA si lega alla glutammina (che contiene 2 molecole di azoto) mediante acetilazione nel fegato e nei reni per formare PAGN, che viene escreta attraverso i reni. A livello molare, PAGN, come l'urea, contiene 2 moli di azoto e fornisce un veicolo alternativo per l'escrezione dell'azoto di scarto.

Effetti farmacodinamici

Effetti farmacologici

Nell'analisi di un pool di studi nei quali i pazienti passavano dal sodio fenilbutirrato al glicerolo fenilbutirrato, l'AUC_{0-24h} dell'ammoniaca era 774,11 e 991,19 [(micromol/l*ora) durante il trattamento con glicerolo fenilbutirrato e sodio fenilbutirrato, rispettivamente (n=80, rapporto di media geometrica 0,84; intervalli di confidenza al 95% 0,740, 0,949).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio crossover, randomizzato, controllato con placebo e principio attivo (moxifloxacina 400 mg), a quattro bracci, con 57 pazienti sani, è stato valutato l'effetto di dosi multiple di glicerolo fenilbutirrato 13,2 g/die e 19,8 g/die (all'incirca 69% e 104% della dose giornaliera massima raccomandata) sull'intervallo QTc. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza per il QTc maggiore, aggiustato con placebo, corretto al basale, in base al metodo di correzione individuale (QTcI) per il glicerolo fenilbutirrato era al di sotto di 10 ms, dimostrando che il glicerolo fenilbutirrato non aveva alcun effetto di prolungamento del QT/QTc. La sensibilità della prova è stata confermata da un prolungamento significativo del QTc del controllo positivo, moxifloxacina.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti adulti affetti da UCD

Studio crossover in cieco, controllato con principio attivo, di non inferiorità della durata di 4 settimane (Studio 1)

Uno studio crossover, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità, controllato con principio attivo (Studio 1) ha confrontato dosi equivalenti di glicerolo fenilbutirrato con sodio fenilbutirrato, valutando i livelli venosi di ammoniaca nelle 24 ore in pazienti con UCD trattati in precedenza con sodio fenilbutirrato per il controllo della loro UCD prima dell'arruolamento. Ai pazienti veniva richiesta una diagnosi di UCD con carenze di CPS, OTC o ASS, confermate da test enzimatici, biochimici o genetici. I pazienti non dovevano presentare evidenza clinica di iperammoniemia all'arruolamento e non dovevano assumere medicinali noti per aumentare i livelli di ammoniaca (per

esempio valproato), il catabolismo delle proteine (per esempio corticosteroidi) o influire significativamente sulla clearance renale (per esempio probenecid).

Il glicerolo fenilbutirrato è risultato non inferiore al sodio fenilbutirrato in termini di AUC delle 24 ore per l'ammoniaca. Quarantaquattro pazienti sono stati valutati in questa analisi. Le AUC medie delle 24 ore per l'ammoniaca venosa durante la somministrazione allo stato stazionario erano 866 micromol/l*ora e 977 micromol/l*ora con il glicerolo fenilbutirrato e il sodio fenilbutirrato rispettivamente (n=44, rapporto di media geometrica 0,91; intervalli di confidenza al 95% 0,799, 1,034).

Coerentemente con l'ammoniaca plasmatica, i livelli ematici di glutammina erano inferiori durante il trattamento con il glicerolo fenilbutirrato rispetto al sodio fenilbutirrato in ogni braccio dello studio crossover (decremento di $44,3 \pm 154,43$ micromoli/l dopo il glicerolo fenilbutirrato rispetto al NaPBA; $p = 0,064$, test t a coppie; $p = 0,048$, test di Wilcoxon dei ranghi con segno).

Studio di estensione, in aperto, non controllato, negli adulti

Uno studio a lungo termine (12 mesi) non controllato, in aperto (Studio 2) è stato condotto per valutare mensilmente il controllo dell'ammoniaca e le crisi iperammoniemiche in un periodo di 12 mesi. Un totale di 51 pazienti adulti con carenze di CPS, OTC, ASS, ASL, ARG e HHH è stato arruolato nello studio e tutti, eccetto 6, sono passati dal sodio fenilbutirrato a dosi equivalenti di glicerolo fenilbutirrato. I livelli venosi di ammoniaca sono stati monitorati mensilmente. I valori medi dell'ammoniaca venosa negli adulti dello studio 2 erano nei limiti normali durante il trattamento a lungo termine con glicerolo fenilbutirrato (range: 6-30 micromol/l). Dei 51 pazienti adulti che partecipavano allo Studio 2, 7 pazienti (14%) hanno riportato un totale di 10 crisi iperammoniemiche durante il trattamento con glicerolo fenilbutirrato rispetto a 9 pazienti (18%) che hanno riportato un totale di 15 crisi nei 12 mesi prima dell'entrata nello studio mentre venivano trattati con sodio fenilbutirrato.

Popolazione pediatrica

Studi clinici in pazienti pediatrici con UCD

L'efficacia del glicerolo fenilbutirrato nei pazienti pediatrici di età compresa fra 2 mesi e 17 anni con carenze di OTC, ASS, ASL e ARG è stata valutata in 2 studi di switch-over a sequenza fissa, in aperto con sodio fenilbutirrato rispetto al dosaggio equivalente del glicerolo fenilbutirrato (Studi 3 e 4). Lo studio 3 aveva una durata di 14 giorni e lo Studio 4 di 10 giorni.

Il glicerolo fenilbutirrato è risultato valutato non inferiore al sodio fenilbutirrato relativamente al controllo dell'ammoniaca in entrambi questi studi pediatrici. Nell'analisi aggregata degli studi a breve termine nei bambini (Studio 3 e Studio 4), l'ammoniaca plasmatica era significativamente inferiore dopo il passaggio al fenilbutirrato; l'AUC_{0-24h} dell'ammoniaca era 626,79 e 871,72 (micromol/l)*ora durante il trattamento con glicerolo fenilbutirrato e sodio fenilbutirrato, rispettivamente (n=26, rapporto di media geometrica 0,79; intervalli di confidenza al 95% 0,647, 0,955).

I livelli ematici di glutammina erano non significativamente inferiori dopo il trattamento con glicerolo fenilbutirrato rispetto al sodio fenilbutirrato del $-45,2 \pm 142,94$ micromoli/l ($p = 0,135$, test t a coppie; $p = 0,114$, test di Wilcoxon dei ranghi con segno).

Studi di estensione, in aperto, non controllati, nei pazienti pediatrici

Alcuni studi a lungo termine (12 mesi) non controllati, in aperto sono stati condotti per valutare mensilmente il controllo dell'ammoniaca e le crisi iperammoniemiche in un periodo di 12 mesi in tre studi (Studio 2, che arruolava anche adulti ed estensioni degli Studi 3 e 4). È stato arruolato un totale di 49 bambini di età compresa fra i 2 mesi e i 17 anni con carenze di OTC, ASS, ASL e ARG e tutti, eccetto 1, sono passati dal sodio fenilbutirrato al glicerolo fenilbutirrato. I valori medi dell'ammoniaca venosa a digiuno erano nei limiti normali durante il trattamento a lungo termine con glicerolo fenilbutirrato (range: 17-25 micromol/l). Dei 49 pazienti pediatrici che partecipavano a questi studi di estensione, 12 pazienti (25%) hanno riportato un totale di 17 crisi iperammoniemiche durante il trattamento con glicerolo fenilbutirrato rispetto a 38 crisi in 21 pazienti (43%) nei 12 mesi prima dell'entrata nello studio mentre venivano trattati con sodio fenilbutirrato.

Uno studio a lungo termine in aperto (Studio 5) è stato condotto per valutare il controllo dell'ammoniaca in pazienti pediatriche con UCD. Lo studio ha arruolato complessivamente 45 pazienti pediatriche con UCD di età compresa tra 1 e 17 anni, che avevano completato lo Studio 2 e le estensioni di sicurezza degli Studi 3 e 4. La partecipazione allo studio ha avuto una durata compresa tra 0,2 e 5,9 anni. I valori di ammoniaca venosa sono stati misurati almeno ogni 6 mesi. I valori medi di ammoniaca venosa nei pazienti pediatriche arruolati nello Studio 5 sono risultati nei limiti normali durante il trattamento a lungo termine (24 mesi) con glicerolo fenilbutirrato (range: 15-25 micromol/l). Dei 45 pazienti pediatriche che partecipavano al trattamento in aperto con glicerolo fenilbutirrato, 11 pazienti (24%) hanno riportato un totale di 22 crisi iperammoniemiche.

Un altro studio a lungo termine (24 mesi) non controllato, in aperto, ha valutato la sicurezza di RAVICTI in 16 pazienti con UCD di età inferiore a 2 mesi e in 10 pazienti pediatriche con UCD di età da 2 mesi a < 2 anni.

Studio in bambini di età inferiore a 2 mesi

Un totale di 16 pazienti pediatriche con UCD di età inferiore a 2 mesi è stato arruolato in uno studio a lungo termine (24 mesi), non controllato, in aperto, 10 dei quali sono passati dal sodio fenilbutirrato a RAVICTI. Tre pazienti erano naïve al trattamento, mentre altri tre avevano gradualmente interrotto la terapia con benzoato di sodio per uso endovenoso e sodio fenilacetato mentre avevano iniziato con RAVICTI. Tutti i pazienti sono passati con successo a RAVICTI entro 3 giorni, dove la transizione con esito positivo è stata definita in base all'assenza di segni e sintomi di iperammoniemia e a una concentrazione di ammoniaca nel sangue inferiore a 100 micromol/l. Le concentrazioni medie normalizzate di ammoniaca nel sangue in pazienti pediatriche di età inferiore a 2 mesi rientravano nei limiti normali durante il trattamento a lungo termine con glicerolo fenilbutirrato (intervallo: 35-94 micromol/l).

L'iperammoniemia è stata segnalata in 5 (50%) soggetti di età < 1 mese (tutti gravi ma non fatali) e in 1 soggetto (16,7%) di 1-2 mesi di età (non grave), e questo è compatibile con tipi di disturbi più gravi diagnosticati nel periodo neonatale. In 4 dei 5 soggetti di età < 1 mese, i possibili fattori di rischio comprendevano eventi scatenanti infettivi, crisi iperammoniemiche alla baseline e dosi mancanti. Non sono stati segnalati eventi scatenanti o dosi mancanti per gli altri 2 soggetti (1 di età < 1 mese, 1 di 1-2 mesi di età). In 3 soggetti di età < 1 mese è stato effettuato un aggiustamento della dose.

Studio in bambini di età da 2 mesi a < 2 anni

Un totale di 10 pazienti pediatriche con UCD di età da 2 mesi a < 2 anni è stato arruolato in uno studio a lungo termine (24 mesi), non controllato, in aperto, 6 dei quali sono passati dal sodio fenilbutirrato a RAVICTI, mentre per 1 paziente la transizione è avvenuta dal sodio fenilbutirrato e benzoato di sodio. Due pazienti erano naïve al trattamento, mentre un altro ha gradualmente interrotto il benzoato di sodio per uso endovenoso e il sodio fenilacetato quando ha iniziato RAVICTI.

Nove pazienti sono passati con successo a RAVICTI entro 4 giorni, seguiti da 3 giorni di osservazione per un totale 7 giorni, dove la transizione con esito positivo è stata definita in base all'assenza di segni e sintomi di iperammoniemia e a concentrazioni di ammoniaca nel sangue inferiori a 100 micromol/l. Un altro paziente ha manifestato iperammoniemia al giorno 3 e ha avuto complicanze chirurgiche (perforazione intestinale e peritonite) successivamente al posizionamento di un sondino digiunale il giorno 4. Il paziente ha avuto crisi iperammoniemiche il giorno 6 ed è successivamente deceduto a causa di una sepsi da peritonite non correlata al medicinale. Benché due pazienti avessero concentrazioni di ammoniaca pari a 150 micromol/l e 111 micromol/l rispettivamente al giorno 7, nessuno dei due ha manifestato segni e sintomi di iperammoniemia.

Tre pazienti hanno segnalato complessivamente 7 crisi iperammoniemiche stabilite sulla base di segni e sintomi riconducibili a iperammoniemia (come vomito frequente, nausea, cefalea, letargia, irritabilità, aggressività e/o sonnolenza) associati a concentrazioni di ammoniaca nel sangue elevate e che hanno richiesto l'intervento del medico. Le crisi iperammoniemiche sono state scatenate da vomito, infezioni delle vie respiratorie superiori, gastroenterite, ridotto apporto calorico o non hanno

avuto nessun evento scatenante identificato (3 eventi). Un ulteriore paziente ha avuto concentrazioni di ammoniaca nel sangue superiori a 100 micromol/l non associate a crisi iperammoniemiche.

Le ADR sono riassunte al paragrafo 4.8.

È improbabile una reversibilità delle disfunzioni neurologiche preesistenti dopo il trattamento e in alcuni pazienti il deterioramento neurologico può progredire.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

RAVICTI è un profarmaco di PBA. Dopo ingestione orale, PBA viene rilasciato dalla struttura del glicerolo nel tratto gastrointestinale mediante lipasi pancreatiche. PBA derivato dal glicerolo fenilbutirrato viene ulteriormente convertito in PAA attraverso beta-ossidazione.

Nei soggetti adulti sani a digiuno che ricevevano una singola dose orale di 2,9 ml/m² di glicerolo fenilbutirrato, i picchi plasmatici di PBA, PAA e PAGN si sono verificati a 2 h, 4 h e 4 h rispettivamente. Dopo la somministrazione di una singola dose di glicerolo fenilbutirrato, le concentrazioni plasmatiche di PBA erano quantificabili in 15 dei 22 partecipanti al primo campionamento post-dose (0,25 h). La massima concentrazione media (C_{max}) per PBA, PAA e PAGN era 37,0 microgrammi/ml, 14,9 microgrammi/ml e 30,2 microgrammi/ml, rispettivamente. Nei soggetti sani, non è stato rilevato glicerolo fenilbutirrato intatto nel plasma.

Nei soggetti sani, l'esposizione sistemica a PAA, al PBA e PAGN è aumentata in maniera dose-dipendente. Dopo 4 ml di glicerolo fenilbutirrato per 3 giorni (3 volte al giorno [TID]), la C_{max} media e l'AUC erano 66 mcg/ml e 930 mcg•h/ml per PBA e 28 microgrammi/ml e 942 mcg•h/ml per il PAA, rispettivamente. Nello stesso studio, dopo 6 ml di glicerolo fenilbutirrato per 3 giorni (TID), la C_{max} media e l'AUC erano 100 mcg /ml e 1.400 mcg •h/ml per PBA e 65 mcg /ml e 2.064 mcg •h/ml per PAA, rispettivamente.

Nei pazienti affetti da UCD adulti che ricevevano dosi multiple di glicerolo fenilbutirrato, le massime concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario (C_{max} di PBA, PAA e PAGN si sono verificate a 8 h, 12 h e 10 ore, rispettivamente, dopo la prima dose della giornata. Nei pazienti affetti da UCD non è stato rilevato glicerolo fenilbutirrato intatto nel plasma.

Modelli di farmacocinetica di popolazione e simulazioni di dosaggio suggeriscono che il PBA entra in circolo all'incirca 70-75% più lentamente se somministrato oralmente sotto forma di glicerolo fenilbutirrato e indica inoltre che la superficie corporea è la co-variata più significativa per spiegare la variabilità della clearance del PAA.

Distribuzione

In vitro, la dimensione della proteina plasmatica dell'uomo che si lega ai metaboliti marcati con ¹⁴C era compresa tra 80,6% e 98,0% per PBA (su 1-250 microgrammi/ml) e tra 37,1% e 65,6% per PAA (su 5-500 microgrammi/ml). La proteina legante PAGN era compresa tra 7% e 12% e non si sono riscontrati effetti di concentrazione.

Biotrasformazione

Con la somministrazione orale, le lipasi pancreatiche idrolizzano glicerolo fenilbutirrato e rilasciano PBA. Il PBA si trasforma per beta-ossidazione in PAA che si lega alla glutammina nel fegato e nei reni attraverso l'enzima fenilacetil-CoA: Lglutammina-N-acetiltransferasi per formare la PAGN. La PAGN viene poi eliminata nelle urine.

La saturazione del legame di PAA e glutammina per formare la PAGN è suggerita da aumenti nel rapporto del PAA plasmatico in PAGN con aumento della dose e con crescente gravità dell'insufficienza epatica.

Nei soggetti sani, dopo somministrazione di 4 ml, 6 ml e 9 ml 3 volte al giorno per 3 giorni, il rapporto dell'AUC_{0-23h} del PAA rispetto alla PAGN era 1, 1,25 e 1,6 rispettivamente. In uno studio separato, in pazienti con insufficienza epatica (Child-Pugh B e C), i rapporti dei valori medi per PAA e PAGN fra tutti i pazienti trattati con 6 ml e 9 ml due volte al giorno variavano da 0,96 a 1,28 e per i pazienti trattati con 9 ml due volte al giorno variavano da 1,18 a 3,19.

In alcuni studi *in vitro*, l'attività specifica delle lipasi per il glicerolo fenilbutirrato è stata rilevata nel seguente ordine: lipasi pancreatica dei trigliceridi, lipasi di carboxil estere e proteina 2 correlata alla lipasi pancreatica. Inoltre, il glicerolo fenilbutirrato veniva idrolizzato *in vitro* mediante esterasi nel plasma umano. In questi studi *in vitro*, una scomparsa completa del glicerolo fenilbutirrato non ha prodotto il PBA equivalente molare, suggerendo la formazione di metaboliti mono- o bis-estere. Tuttavia la formazione di mono- o bis-esteri non è stata studiata negli esseri umani.

Eliminazione

La percentuale media (deviazione standard) del PBA eliminato sotto forma di PAGN era all'incirca 68,9% (17,2) negli adulti e 66,4% (23,9) nei pazienti pediatrici affetti da UCD allo stato stazionario. PAA e PBA rappresentavano metaboliti urinari minori, ciascuno per <1% della dose di PBA somministrata.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica

In studi con pazienti con cirrosi clinicamente scompensata ed encefalopatia epatica (Child-Pugh B e C), la C_{max} media del PAA era 144 mcg/ml (intervallo: 14-358 mcg/ml) dopo somministrazione giornaliera di 6 ml di glicerolo fenilbutirrato due volte al giorno, mentre la C_{max} del PAA era 292 mcg/ml (intervallo: 57-655 mcg/ml) dopo somministrazione giornaliera di 9 ml di glicerolo fenilbutirrato due volte al giorno. Il rapporto dei valori medi per PAA in PAGN fra tutti i pazienti trattati con 6 ml BID variava da 0,96 a 1,28 e per i pazienti trattati con 9 ml due volte al giorno variava da 1,18 a 3,19. Dopo dosi multiple, la concentrazione di PAA >200 mcg/l era associata a un rapporto di PAA plasmatico in concentrazioni di PAGN superiore a 2,5.

Questi risultati collettivamente indicano che la conversione di PAA in PAGN può essere compromessa in pazienti con grave disfunzione epatica e che un rapporto di PAA plasmatico in PAGN >2,5 identifica i pazienti a rischio di livelli di PAA elevati.

Insufficienza renale

La farmacocinetica del glicerolo fenilbutirrato in pazienti con insufficienza renale, inclusi quelli con malattia renale all'ultimo stadio (end-stage renal disease, ESRD) o quelli in emodialisi non è stata studiata.

Sesso

Nei volontari adulti sani, un effetto relativo al sesso è stato riscontrato per tutti i metaboliti, con le donne che, a un determinato livello di dosaggio, hanno in genere concentrazioni plasmatiche più elevate di tutti i metaboliti rispetto agli uomini. Nelle volontarie sane, la C_{max} media per il PAA era 51% e 120% superiore ai volontari di sesso maschile dopo la somministrazione di 4 ml e 6 ml 3 volte al giorno per 3 giorni, rispettivamente. L'AUC_{0-23h} media normalizzata della dose era 108% più alta nelle donne che negli uomini. Tuttavia, la somministrazione nei pazienti affetti da UCD deve essere individualizzata in base alle esigenze metaboliche specifiche e alla capacità residua degli enzimi del paziente, indipendentemente dal sesso.

Popolazione pediatrica

Il modello di farmacocinetica di popolazione e le simulazioni di dosaggio suggeriscono che l'area corporea è la covariata più significativa per spiegare la variabilità della clearance di PAA. La clearance di PAA era 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h e 24,4 l/h rispettivamente, per i pazienti affetti da UCD con un'età compresa tra ≤ 2, 3 e 5 anni, tra 6 e 11 anni e tra 12 e 17 anni. In 16 pazienti pediatrici con UCD di età inferiore a 2 mesi, la clearance di PAA era 3,8 l/h. In 7 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 mesi e < 2 anni, che avevano ricevuto RAVICTI per un periodo massimo di 12 mesi, le

concentrazioni di PAA, PBA e PAGN non aumentavano nel periodo di trattamento e le concentrazioni mediane complessive di PAA, PBA e PAGN in questi pazienti erano simili a quelle osservate nei gruppi pediatrici più grandi.

Il rapporto di picco medio tra PAA e PAGN nei pazienti con UCD dalla nascita a < 2 mesi era maggiore (media: 1,65; intervallo 0,14–7,07) rispetto ai pazienti con UCD di età compresa tra 2 mesi e < 2 anni (media: 0,59; intervallo 0,17–1,21). Nei soggetti al di sotto dei 2 mesi non è stata osservata alcuna tossicità del PAA.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Carcinogenesi

In uno studio sui ratti, il glicerolo fenilbutirrato ha causato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di adenoma pancreatico a cellule acinose, carcinoma e adenoma o carcinoma combinato nei maschi e nelle femmine, a una dose di 4,7 e 8,4 volte superiore alla dose dei pazienti adulti (6,87 ml/m²/giorno in base alle AUC combinate per PBA e PAA). L'incidenza dei tumori elencati di seguito era anche aumentata nei ratti femmina: adenoma follicolare tiroideo, carcinoma e adenoma o carcinoma combinato, adenoma o carcinoma corticosurrenale combinato, schwannoma cervicale, polipo stromale endometriale uterino e polipo o sarcoma combinato.

Il glicerolo fenilbutirrato non è risultato cancerogeno a dosi fino a 1000 mg/kg/giorno in uno studio di 26 settimane sui topi.

Il glicerolo fenilbutirrato è stato testato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* e non ha mostrato attività genotossica.

Riduzione della fertilità

Il glicerolo fenilbutirrato non ha avuto effetti sulla fertilità o la funzione riproduttiva nei ratti maschio e femmina a livelli clinici di esposizione, tuttavia, a dosi orali fino a 7 volte circa la dose dei pazienti adulti, si è osservata tossicità materna e maschile e il numero di embrioni non vitali è aumentato.

Studi di sviluppo

La somministrazione orale di glicerolo fenilbutirrato durante il periodo di organogenesi nei ratti e nei conigli non ha avuto effetti sullo sviluppo embrio-fetale rispettivamente a 2,7 e 1,9 volte la dose dei pazienti adulti. Tuttavia, si sono osservati tossicità materna ed effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale, inclusi ridotto peso fetale e coste cervicali in uno studio sui ratti con una dose all'incirca 6 volte superiore alla dose dei pazienti adulti, in base a AUC combinate per PBA e PAA. Non si sono osservate anomalie dello sviluppo nei ratti fino al 92esimo giorno post-partum a seguito di somministrazione orale a ratti gravidi, durante l'organogenesi e la lattazione.

Studi su animali giovani

In uno studio su neonati di ratto con una somministrazione orale giornaliera eseguita il giorno 2 post-partum fino all'accoppiamento e alla gravidanza dopo maturazione, il peso corporeo terminale nei maschi e nelle femmine era ridotto fino al 16% e 12% in meno rispettivamente ed era dose-dipendente. La fertilità (numero di ratte gravide) era diminuita fino al 25% in meno, a una dose di 2,6 volte superiore alla dose dei pazienti adulti. Si sono osservate anche embriotossicità (aumento di riassorbimenti) e riduzione della dimensione della cucciolata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 14 giorni e il flacone, anche nel caso non sia vuoto, e il suo contenuto devono essere smaltiti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro trasparente di classe III, con tappo di chiusura in polietilene (HDPE) ad alta densità, resistente ai bambini.

Ogni flacone contiene 25 ml di liquido.

Contenuto delle confezioni di inizio trattamento:

- 1 confezione contenente 1 flacone, 1 adattatore per il tappo del flacone richiudibile e sette (7) siringhe orali contrassegnate CE da 1 ml per scatola
- 1 confezione contenente 1 flacone, 1 adattatore per il tappo del flacone richiudibile e sette (7) siringhe orali contrassegnate CE da 3 ml per scatola
- 1 confezione contenente 1 flacone, 1 adattatore per il tappo del flacone richiudibile e sette (7) siringhe orali contrassegnate CE da 5 ml per scatola e la specifica prescrizione.

Tali dimensioni delle siringhe sono appropriate per il possibile ventaglio di dosi di inizio trattamento e le quantità saranno sufficienti per una settimana di trattamento. Ogni flacone in uso deve essere smaltito dopo 14 giorni. In seguito all'inizio del trattamento, ulteriori siringhe orali contrassegnate CE compatibili con l'adattatore per il tappo del flacone richiudibile possono essere ottenute presso una farmacia. I pazienti devono essere avvisati di avere a disposizione una quantità sufficiente di siringhe.

Contenuto della confezione standard: 1 flacone e 1 adattatore per il tappo del flacone richiudibile per scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Una siringa orale deve essere utilizzata ogni giorno. Non lavare l'adattatore per tappo del flacone richiudibile o la siringa orale durante gli intervalli delle dosi giornaliere poiché l'introduzione di acqua causa la degradazione del glicerolo fenilbutirrato. Dopo l'ultima dose della giornata, la siringa orale deve essere smaltita. L'adattatore per lo stesso tappo del flacone richiudibile può essere usato fino a quando il flacone è vuoto. Deve essere utilizzato un nuovo adattatore per tappo del flacone richiudibile per ciascun nuovo flacone che viene aperto.

La compatibilità chimica del glicerolo fenilbutirrato con sondini nasogastrici, gastrostomici e nasodigienali è stata dimostrata. Studi *in vitro* per la valutazione del recupero in percentuale della dose somministrata attraverso sondino nasogastrico, nasodigienale o gastrostomico hanno dimostrato che la percentuale di dose recuperata era pari a >99% per dosi > 1 ml e 70% per una dose di 0,5 ml. Pertanto, si raccomanda di utilizzare il sondino nasogastrico, nasodigienale o gastrostomico soltanto per

somministrare dosi ≥ 1 ml. In presenza di necessità di somministrare una dose di 0,5 ml o meno con tali sondini, nasogastrico, nasodigiunale o gastrostomico, occorre tenere in considerazione il basso recupero nel dosaggio.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Horizon Pharma Ireland Limited
Connaught House, 1st Floor,
1 Burlington Road,
Dublin 4, D04C5Y6
Repubblica d'Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1062/001
EU/1/15/1062/002
EU/1/15/1062/003
EU/1/15/1062/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
Herefordshire
HR3 5PG
Regno Unito

Horizon Pharma GmbH
Joseph-Meyer-Str. 13-15
68167 Mannheim
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Registro non-interventistico prospettico e multicentrico in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea trattati con glicerolo fenilbutirrato per caratterizzare il profilo demografico dei pazienti, e per documentare gli esiti clinici e di sicurezza a lungo termine	Il rapporto finale sullo studio è previsto a fine luglio 2030.

Agenzia Italiana del Farmaco