

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
Y COMPRIS RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE  
MÉDICAMENT

Pr **RAVICTI**<sup>MC</sup>

(phénylbutyrate de glycérol) liquide à prise orale

1,1 g/mL

Produits pour le tube digestif et le métabolisme (code ATC : A16A X09)

Horizon Therapeutics Ireland DAC  
Connaught House, 1<sup>er</sup> étage  
1 Burlington Road  
Dublin 4 Irlande

Date de préparation :  
30 septembre 2019

N° de contrôle de la présentation : 174219

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	10
SURDOSAGE .....	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	23
TOXICOLOGIE .....	24
<b>PART III: RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L’INTENTION DU PATIENT .....</b>	<b>27</b>

## PrRAVICTI<sup>MC</sup>

(phénylbutyrate de glycérol) liquide à prise orale

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Liquide à prise orale à 1,1 g/mL	RAVICTI ne renferme aucun ingrédient non médicinal. <i>Pour obtenir la liste complète, consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

RAVICTI doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles du cycle de l'urée (TCU).

RAVICTI (phénylbutyrate de glycérol) est indiqué :

À titre d'agent de liaison de l'azote dans la prise en charge à long terme des adultes et des enfants âgés de 2 ans ou plus atteints d'un TCU ne pouvant être maîtrisé au moyen d'un régime alimentaire pauvre en protéines et/ou de suppléments d'acides aminés seul(s). RAVICTI doit être administré conjointement avec un régime alimentaire restrictif en protéines et, dans certains cas, des suppléments nutritionnels (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline et suppléments caloriques exempts de protéines).

#### Restrictions d'emploi :

RAVICTI n'est pas indiqué pour le traitement de l'hyperammoniémie aiguë chez les patients atteints d'un TCU.

L'innocuité et l'efficacité du traitement chez les patients atteints d'un déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS) n'ont pas été établies.

#### **Gériatrie (> 65 ans)**

Les études cliniques sur RAVICTI ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si ces patients répondaient différemment des sujets plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières*).

#### **Pédiatrie**

##### **Patients âgés de moins de 2 ans**

L'utilisation de RAVICTI dans ce groupe d'âge est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières*).

## **Patients âgés entre 2 mois et 2 ans**

L'innocuité et l'efficacité de RAVICTI dans ce groupe d'âge n'ont pas été établies.

## **CONTRE-INDICATIONS**

RAVICTI est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à RAVICTI ou à ses métabolites (acide phénylbutyrique [APB], acide phénylacétique [APA] et phénylacétylglutamine [PAGN]);
- enfants âgés de moins de 2 mois;
- allaitement.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Une encéphalopathie hyperammonémique aiguë peut survenir chez un certain nombre de patients malgré le traitement par RAVICTI.

RAVICTI n'est pas recommandé pour la prise en charge de l'hyperammonémie aiguë, qui est une urgence médicale.

### **Affections cardiovasculaires**

RAVICTI est associé à une augmentation de la fréquence cardiaque (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Électrophysiologie cardiaque*). La prudence s'impose chez les patients qui présentent des affections pouvant s'aggraver par suite d'une augmentation de la fréquence cardiaque, par exemple des tachyarythmies ou une cardiopathie ischémique.

### **Troubles hépatiques**

RAVICTI étant métabolisé et excrété par le foie, il doit être utilisé avec vigilance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Insuffisance hépatique*).

### **Troubles neurologiques**

L'APA, qui est le principal métabolite de RAVICTI, est associé à des signes et à des symptômes de neurotoxicité, y compris somnolence, fatigue, sensation ébrieuse, céphalées, dysgueusie, hypoacousie, désorientation, altération de la mémoire et exacerbation d'une neuropathie préexistante, lesquels ont été observés à des concentrations plasmatiques d'APA  $\geq 500$  µg/mL dans une étude menée chez des patients atteints de cancer ayant reçu de l'APA par voie intraveineuse (i.v.). Les effets indésirables étaient réversibles dans cette étude.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'un TCU ayant reçu du phénylbutyrate de sodium avant l'administration de RAVICTI, les concentrations maximales moyennes (écart type ou ÉT) d'APA après l'administration de RAVICTI étaient de 38,5 (102,6) µg/mL chez les adultes et de 87,3 (11,5) µg/mL chez les enfants (N = 26). Aucune corrélation entre les concentrations d'APA et les symptômes de neurotoxicité n'a été relevée chez les patients atteints de TCU.

Si des symptômes tels que vomissements, nausées, céphalées, somnolence, confusion ou fatigue sont observés et que le patient ne présente pas de concentrations élevées d'ammoniac ni d'autres

maladies intercurrentes, il faut mesurer les concentrations plasmatiques de l'APA ainsi que le rapport des concentrations plasmatiques de l'APA et de la PAGN (rapport APA/PAGN), et envisager une réduction de la dose de RAVICTI si les concentrations d'APA dépassent 500 µg/mL ou si le rapport APA/PAGN dépasse 2,5.

### **Insuffisance pancréatique**

Des lipases pancréatiques peuvent s'avérer nécessaires pour l'hydrolyse intestinale de RAVICTI, permettant ainsi la libération d'APB et la formation subséquente d'APA, la fraction active. On ignore si les lipases pancréatiques et extrapancréatiques sont suffisantes pour hydrolyser RAVICTI. Si l'hydrolyse intestinale de RAVICTI est insuffisante, une malabsorption de l'APB et une hyperammoniémie pourraient s'ensuivre.

### **Troubles rénaux**

RAVICTI n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme RAVICTI est excrété par les reins, il doit être utilisé avec vigilance chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou sous hémodialyse.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez des femmes enceintes prenant RAVICTI. Des études effectuées chez des rats ont montré une toxicité sur la fonction reproductive (voir TOXICOLOGIE, *Toxicologie de la reproduction*). RAVICTI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque possible pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si RAVICTI est sécrété dans le lait humain. Comme il n'a pas été déterminé si RAVICTI ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait maternel, l'usage de RAVICTI est donc contre-indiqué durant l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Enfants**

**Patients âgés de moins de 2 mois :** L'utilisation de RAVICTI dans ce groupe d'âge est contre-indiquée. Les enfants âgés de moins de 2 mois pourraient présenter une fonction pancréatique exocrine immature, ce qui pourrait altérer l'hydrolyse de RAVICTI et la libération de l'APB, ainsi que la formation subséquente d'APA, la fraction active. Si les lipases pancréatiques et extrapancréatiques sont insuffisantes pour hydrolyser RAVICTI dans ce groupe d'âge, une malabsorption de l'APB et une hyperammoniémie pourraient s'ensuivre.

**Patients âgés de moins de 2 ans :** L'innocuité et l'efficacité de RAVICTI dans ce groupe d'âge n'ont pas été établies.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les études cliniques sur RAVICTI n'ont pas porté sur assez de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on détermine la dose à prescrire aux personnes âgées ayant récemment reçu un diagnostic de TCU, et commencer par la plus faible dose de la plage posologique recommandée, laquelle est la plus souvent utilisée en présence d'une maladie concomitante, y compris une altération des fonctions hépatique ou rénale, ou d'un traitement médicamenteux concomitant.

**Surveillance et épreuves de laboratoire :** L'ajustement peut se fonder sur la surveillance des concentrations plasmatiques de l'ammoniac ou de la glutamine, des concentrations urinaires de la phénylacétylglutamine (PAGN) et/ou des concentrations plasmatiques de l'APA et de la PAGN et du rapport APA/PAGN (voir POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

La fréquence des effets indésirables graves dans les essais cliniques de longue durée sur RAVICTI a été de 26 % et comprenait principalement l'hyperammoniémie (18 %).

Les effets indésirables les plus courants chez l'ensemble des patients recevant RAVICTI dans les essais cliniques comprennent les suivants : diarrhée, céphalées, diminution de l'appétit, vomissements, nausées, fatigue et odeurs corporelles.

Les effets indésirables au médicament s'étant traduits par une intervention clinique chez les patients atteints d'un TCU ayant participé aux essais cliniques étaient pour la plupart de nature gastro-intestinale (flatulences, nausées, vomissements et distension abdominale) ou neurologique (dysgueusie, léthargie, trouble de la parole, paresthésie et tremblements).

### **Effets indésirables au médicament signalés au cours des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'évaluation des effets indésirables au médicament était fondée sur l'exposition chez 114 patients présentant un TCU (65 adultes et 49 enfants âgés de 2 mois à 17 ans) dans quatre études contrôlées par traitement actif de courte durée et trois études cliniques non contrôlées de longue durée (12 mois). Le tableau 1 montre les effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients recevant RAVICTI.

**Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients présentant un TCU dans les essais cliniques**

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	Nombre (%) de patients dans les études regroupées	
	Études contrôlées de courte durée (N = 80)	Études ouvertes de longue durée (N = 100)
Affections gastro-intestinales		
Distension abdominale	2 (2,5)	2 (2,0)
Douleur abdominale	3 (3,8)	2 (2,0)
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	2 (2,5)	4 (4,0)
Constipation	1 (1,3)	2 (2,0)

Diarrhée	7 (8,8)	4 (4,0)
Dyspepsie	2 (2,5)	3 (3,0)
Flatulences	7 (8,8)	3 (3,0)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0	0
Nausées	1 (1,3)	5 (5,0)
Gêne buccale	0	2 (2,0)
Haut-le-cœur	0	2 (2,0)
Vomissements	1 (1,3)	7 (7,0)
Affections générales et réactions au point d'administration		
Fatigue	3 (3,8)	4 (4,0)
Investigations		
Trou anionique accru	0	2 (2,0)
Diminution de la concentration de vitamine D	0	2 (2,0)

**Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients présentant un TCU dans les essais cliniques (suite)**

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	Nombre (%) de patients dans les études regroupées	
	Études contrôlées de courte durée (N = 80)	Études ouvertes de longue durée (N = 100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	1 (1,3)	7 (7,0)
Hausse de l'appétit	3 (3,8)	2 (2,0)
Affections du système nerveux		
Étourdissements	0	3 (3,0)
Céphalées	7 (8,8)	3 (3,0)
Tremblements	0	2 (2,0)
Affections psychiatriques		
Aversion alimentaire	0	2 (2,0)
Affections des organes de la reproduction et du sein		
Métrorragie	0	2 (2,0)
Affections de la peau et du tissu cutané		
Acné	0	2 (2,0)
Odeur anormale de la peau	0	6 (6,0)

**Effets indésirables au médicament moins courants au cours des essais cliniques (< 2 %)**

**Tableau 2 : Effets indésirables au médicament moins courants au cours des essais cliniques (< 2 %)**

<b>Classe de systèmes d'organes Terme privilégié</b>	<b>Total (N = 114)</b>
Affections gastro-intestinales	
Gêne abdominale	1 (0,9 %)
Selles anormales	1 (0,9 %)
Défécation impérieuse	1 (0,9 %)
Sécheresse de la bouche	1 (0,9 %)
Éructations	1 (0,9 %)
Douleur gastro-intestinale	1 (0,9 %)
Défécation douloureuse	1 (0,9 %)
Stéatorrhée	1 (0,9 %)
Stomatite	1 (0,9 %)
Affections de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs	
Spasmes musculaires	1 (0,9 %)
Affections du système nerveux	
Dysgueusie	1 (0,9 %)
Léthargie	1 (0,9 %)
Paresthésie	1 (0,9 %)
Somnolence	1 (0,9 %)

**Tableau 2 : Effets indésirables au médicament moins courants au cours des essais cliniques (< 2 %)  
(suite)**

<b>Classe de systèmes d'organes Terme privilégié</b>	<b>Total (N = 114)</b>
Affections psychiatriques	
État confusionnel	1 (0,9 %)
Affections des organes de la reproduction et du sein	
Aménorrhée	1 (0,9 %)
Menstruations irrégulières	1 (0,9 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dysphonie	1 (0,9 %)
Douleur oropharyngée	1 (0,9 %)
Irritation de la gorge	1 (0,9 %)
Affections vasculaires	
Bouffées vasomotrices	1 (0,9 %)



## Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

**Tableau 3 : Anomalies des épreuves sanguines et biologiques**

Épreuve de laboratoire (unité)	Patients présentant des anomalies cliniquement significatives N (%)	Nombre total d'anomalies cliniquement significatives	Valeur moyenne (ÉT) du résultat de laboratoire	Écart moyen (ÉT) par rapport à la limite inférieure de la normale	Écart moyen (ÉT) par rapport à la limite supérieure de la normale
Alanine aminotransférase (UI/L)	4 (4,0)	16	170,8 (50,92)		111,7 (48,15)
Aspartate aminotransférase (UI/L)	4 (4,0)	15	98,5 (40,51)		56,9 (38,57)
Bicarbonate (mmol/L)	3 (3,0)	3	12,7 (1,53)	-9,3 (1,53)	
Glucose (mmol/L)	2 (2,6)	5	8,1 (2,13)		2,6 (2,13)
Potassium (mmol/L)	2 (2,0)	4	4,3 (1,48)	-0,7 (0,21)	0,3 (0,00)
Albumine (g/L)	2 (2,0)	2	32,4 (8,98)	-8,0 (n. d.)	
Lymphocytes (10 <sup>9</sup> /L)	2 (2,0)	2	1,3 (0,21)	-0,3 (0,21)	

### Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables graves sont l'acidose métabolique et l'œdème pulmonaire.

Les effets médicamenteux indésirables non graves sont la mauvaise haleine et l'odeur anormale des urines.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

En conditions *in vitro*, l'APB a inhibé les isoenzymes CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4/5, bien que cette dernière ait démontré une inhibition sélective par l'APB, étant capable de métaboliser la testostérone, mais pas le midazolam. L'APA a inhibé toutes les isoenzymes du cytochrome P (CYP) évaluées, soit CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5 (les deux composantes).

Il a été démontré que RAVICTI et/ou ses métabolites, soit l'APA et l'APB, sont de faibles inducteurs de l'enzyme CYP3A4 dans des conditions *in vivo*.

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Midazolam	EC	Accélération du métabolisme, diminution d'environ 32 % de l'ASC du midazolam	RAVICTI est un faible inducteur de l'enzyme CYP3A4.

Probénécide	T	Pourrait accroître les concentrations plasmatiques de l'APA et de la PAGN	Pourrait inhiber l'excrétion rénale des métabolites de RAVICTI, y compris la PAGN.
Corticostéroïdes	T	Pourraient causer la dégradation des protéines de l'organisme et augmenter les concentrations plasmatiques d'ammoniac	Il faut surveiller étroitement les concentrations d'ammoniac lorsque des corticostéroïdes et RAVICTI sont utilisés en concomitance.
Acide valproïque	T	Pourrait provoquer une hyperammoniémie	Il faut surveiller étroitement les concentrations d'ammoniac lorsque l'utilisation d'acide valproïque est nécessaire chez un patient présentant un TCU.
Halopéridol	T	Pourrait provoquer une hyperammoniémie	Il faut surveiller étroitement les concentrations d'ammoniac lorsque l'utilisation d'halopéridol est nécessaire chez un patient présentant un TCU.

Légende : APA = acide phénylacétique/phénylacétate; ASC = aire sous la courbe; EC = essai clinique; PAGN = phénylacétylglutamine; T = théorique; TCU = trouble du cycle de l'urée

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

RAVICTI doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement des TCU.

RAVICTI doit être combiné à un régime alimentaire restrictif en protéines et, dans certains cas, des suppléments nutritionnels (acides aminés essentiels, suppléments de carnitine, arginine, citrulline et suppléments caloriques exempts de protéines).

La dose quotidienne doit être ajustée sur une base individuelle en fonction de la capacité estimée du patient à synthétiser l'urée, s'il y a lieu, de sa tolérance aux protéines et de l'apport alimentaire quotidien en protéines nécessaire pour favoriser sa croissance et son développement.

La dose initiale estimée de RAVICTI pour une période de 24 heures est de 0,6 mL de RAVICTI par gramme de protéines alimentaires ingérées par période de 24 heures, en supposant que tous les déchets azotés sont couverts par RAVICTI et excrétés sous forme de PAGN.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose quotidienne totale recommandée de RAVICTI est de 4,5 mL/m<sup>2</sup>/jour à 11,2 mL/m<sup>2</sup>/jour (5,0 g/m<sup>2</sup>/jour à 12,4 g/m<sup>2</sup>/jour) et doit tenir compte des éléments suivants :

- La dose quotidienne totale doit être divisée en prises égales, qui seront administrées avec chaque repas ou boire (p. ex., trois à six fois par jour).
- Chaque dose doit être arrondie au 0,5 mL le plus proche.

Les doses initiales recommandées chez les patients passant du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI et ceux n'ayant jamais reçu d'APB pourraient différer.

Les patients passant du phénylbutyrate de sodium à RAVICTI doivent recevoir la dose de RAVICTI renfermant la même quantité d'APB. La conversion est comme suit :

Posologie quotidienne totale de RAVICTI (mL) = dose quotidienne totale des comprimés de phénylbutyrate de sodium (g) x 0,86

Posologie quotidienne totale de RAVICTI (mL) = dose quotidienne totale de la poudre de phénylbutyrate de sodium (g) x 0,81

***Ajustement en fonction des concentrations plasmatiques d'ammoniac*** : Ajuster la posologie de RAVICTI afin de produire des concentrations plasmatiques d'ammoniac à jeun équivalant à moins de la moitié de la limite supérieure de la normale (LSN) chez les patients âgés de 6 ans et plus. Dans le cas des nourrissons et des jeunes enfants (généralement âgés de moins de 6 ans), chez qui il est difficile d'obtenir la valeur des concentrations plasmatiques à jeun de l'ammoniac en raison des boires fréquents, la première valeur de l'ammoniac du matin doit être utilisée.

***Ajustement en fonction des concentrations urinaires de la phénylacétylglutamine*** : Les mesures de la PAGN-U peuvent être utilisées pour guider l'ajustement de la dose de RAVICTI. Chaque gramme de PAGN-U excrété sur une période de 24 heures couvre les déchets azotés générés par la prise de 1,4 gramme de protéines alimentaires. Si l'excrétion de PAGN-U est insuffisante pour couvrir l'apport quotidien en protéines alimentaires et que les concentrations plasmatiques à jeun de l'ammoniac sont supérieures à la LSN recommandée, la dose de RAVICTI doit être augmentée. Lors de l'ajustement posologique, on se doit de tenir compte de la quantité de protéines alimentaires n'ayant pas été couvertes, indiquée par les concentrations de PAGN-U sur 24 heures, et de la dose estimée de RAVICTI nécessaire par gramme de protéines alimentaires ingérées.

***Ajustement en fonction des concentrations plasmatiques de l'APA et de la PAGN*** : En présence de symptômes tels que vomissements, nausées, céphalées, somnolence, confusion ou somnolence, et en l'absence de concentrations élevées d'ammoniac ou de maladie intercurrente, il peut être utile de mesurer les concentrations plasmatiques de l'APA pour guider l'ajustement posologique (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Troubles neurologiques*). Le rapport APA/PAGN (concentrations plasmatiques de ces deux métabolites mesurées en µg/mL) peut fournir une information supplémentaire et aider à décider de la posologie. Il a été démontré que le rapport APA/PAGN est généralement inférieur à 1 chez les patients ne présentant aucune accumulation d'APA. Chez les patients présentant un rapport APA/PAGN supérieur à 2,5, une augmentation additionnelle de la dose de RAVICTI pourrait ne pas accroître la formation de PAGN, même s'il y a augmentation des concentrations plasmatiques de l'APA en raison de la saturation de la réaction de conjugaison.

## **Ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique**

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave, la dose initiale recommandée doit se rapprocher de la limite inférieure de la plage normale.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que le patient s'en aperçoit. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, le patient doit sauter la dose oubliée et poursuivre avec la dose suivante prévue. Il ne faut pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

### **Administration**

Pour administration orale.

RAVICTI doit être pris avec des aliments et administré directement dans la bouche au moyen d'une seringue orale.

### ***Préparation pour l'administration par sonde nasogastrique ou de gastrostomie***

Des études menées en conditions *in vitro* évaluant le pourcentage de récupération de la dose totale administrée par sonde nasogastrique ou de gastrostomie ont démontré que le pourcentage récupéré de la dose était supérieur à 99 % avec les doses supérieures à 1 mL et de 70 % avec une dose de 0,5 mL.

Il est recommandé que tous les patients capables d'avaler prennent RAVICTI par voie orale, même ceux ayant une sonde nasogastrique et/ou gastrique. Toutefois, chez les patients incapables d'avaler, une sonde nasogastrique ou de gastrostomie peut servir à administrer RAVICTI comme suit :

- Utiliser une seringue orale pour prélever la dose prescrite de RAVICTI du flacon.
- Insérer la pointe de la seringue dans l'extrémité de la sonde nasogastrique/de gastrostomie.
- Administrer RAVICTI dans la sonde.
- Rincer avec au moins 10 mL d'eau ou d'une préparation.

## **SURDOSAGE**

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été signalé dans les essais cliniques chez l'humain, l'APA, un métabolite toxique de RAVICTI, peut s'accumuler chez les patients ayant reçu une surdose.

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

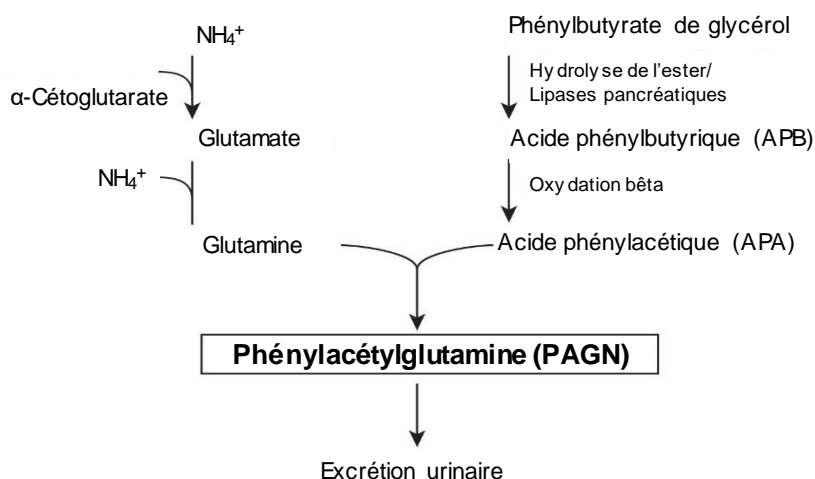
## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Les TCU sont des troubles déficitaires héréditaires d'enzymes ou de transporteurs nécessaires à la synthèse de l'urée à partir de l'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). L'absence de ces enzymes ou transporteurs se traduit par l'accumulation de concentrations toxiques d'ammoniac dans le sang et le cerveau des patients touchés par la maladie. RAVICTI est un triglycéride contenant trois

molécules d'APB. L'APA, le principal métabolite de l'APB, est la fraction active de RAVICTI. L'APA se conjugue à la glutamine (qui contient deux molécules d'azote) par acétylation dans le foie et les reins, pour ensuite former la PAGN, qui est excrétée par les reins (figure 1). Du point de vue molaire, la PAGN, comme l'urée, contient deux moles d'azote et fournit une voie alternative d'élimination de l'azote.

**Figure 1 : Mode d'action de RAVICTI**



### Pharmacodynamique

**Effets pharmacologiques :** L'ammoniac sanguin était l'indicateur substitut de l'efficacité pharmacodynamique du traitement dans chacune des études de courte durée. Dans l'analyse combinée regroupée de ces études de courte durée, la concentration quotidienne moyenne de l'ammoniac chez 80 adultes et enfants atteints de TCU était de 31  $\mu\text{mol/L}$  pendant le traitement par RAVICTI.

**Électrophysiologie cardiaque :** Une étude croisée (avec permutation), à double insu, à répartition aléatoire, à quatre groupes et contrôlée par placebo et traitement actif a évalué des électrocardiogrammes (ECG) effectués chez des sujets en bonne santé (N = 57). Chaque sujet a reçu, selon une séquence attribuée au hasard, les quatre traitements suivants, soit RAVICTI à 4,4 g 3 f.p.j. (trois fois par jour), RAVICTI à 6,6 g 3 f.p.j., placebo et agent témoin positif, chacun pendant trois jours. Les doses de 4,4 g et de 6,6 g administrées trois fois par jour correspondaient à des doses moyennes de 6,55  $\text{g/m}^2/\text{jour}$  et de 9,62  $\text{g/m}^2/\text{jour}$ , respectivement, lesquelles se situent dans la plage des doses thérapeutiques. Les données des ECG effectués en série ont été recueillies au jour 3 du traitement, entre 0,5 et 23 heures après l'administration de la première des trois doses.

RAVICTI a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque selon la concentration et la dose. Avec la dose de 4,4 g 3 f.p.j., des différences moyennes positives statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) par rapport au placebo ont été observées à 4 points d'évaluation sur 12 le jour 3, la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à 4,6 battements par minute (bpm) (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 3,0, 6,3) au point d'évaluation de 12 heures. Avec la dose de 6,6 g 3 f.p.j., des différences moyennes positives statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées à 9 points d'évaluation sur 12 le jour 3, la différence

moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à 10,6 bpm (IC à 90 % : 8,3, 12,8) au point d'évaluation de 16 heures.

RAVICTI a également été associé à un raccourcissement de l'intervalle QTcF ( $QTcF = QT/RR^{0,33}$ ). Avec la dose de 4,4 g 3 f.p.j., des différences moyennes négatives statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées à 9 points d'évaluation sur 12 le jour 3, la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à -7,2 bpm (IC à 90 % : -10,1, -4,3) au point d'évaluation de 16 heures. Avec la dose de 6,6 g 3 f.p.j., des différences moyennes négatives statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées à 11 points d'évaluation sur 12 le jour 3, la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à -6,9 bpm (IC à 90 % : -9,4, -4,4) au point d'évaluation de 16 heures.

## Pharmacocinétique

**Absorption :** RAVICTI est un promédicament de l'APB. Après ingestion orale, l'APB est libéré de la structure de glycérol dans le tube digestif grâce aux lipases. L'APB, dérivé de RAVICTI, est ensuite converti par  $\beta$ -oxydation en APA.

Chez les adultes atteints d'un TCU recevant des doses multiples de RAVICTI, le temps requis pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre ( $T_{max-ée}$ ) de l'APB, de l'APA et de la PAGN a été de 8, 12 et 10 heures, respectivement, après la première dose de la journée. Chez les enfants atteints d'un TCU recevant des doses multiples de RAVICTI, le  $T_{max-ée}$  a été de 8 heures après la première dose de la journée pour les trois métabolites, l'APB, l'APA et la PAGN. L' $ASC_{0-24}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) de l'APB chez les adultes atteints d'un TCU était de 433, et chez les enfants atteints d'un TCU, de 420. L' $ASC_{0-24}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) de l'APA chez les adultes atteints d'un TCU était de 447, et chez les enfants atteints d'un TCU, de 1 038. L' $ASC_{0-24}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) de la PAGN chez les adultes atteints d'un TCU était de 1 127, et chez les enfants atteints d'un TCU, de 1 239. Chez les adultes atteints d'un TCU recevant des doses multiples de RAVICTI, les concentrations maximales moyennes ( $C_{max}$ ) de l'APB, de l'APA et de la PAGN étaient de 51,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 38,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  et 78,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivement. Chez les enfants atteints d'un TCU recevant des doses multiples de RAVICTI, les  $C_{max}$  de l'APB, de l'APA et de la PAGN étaient de 62,7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 87,3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  et 93,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivement. L'excrétion urinaire totale de la PAGN sur 24 heures chez les adultes et les enfants atteints d'un TCU était de 12,9 g et 12,5 g, respectivement.

**Distribution :** *En conditions in vitro*, le pourcentage de liaison des métabolites marqués au  $^{14}\text{C}$  aux protéines plasmatiques fluctuait de 80,6 à 98,0 % dans le cas de l'APB (à des concentrations variant de 1 à 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), et de 37,1 à 65,6 % dans le cas de l'APA (à des concentrations variant de 5 à 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). La liaison de la PAGN à ces mêmes protéines fluctuait de 7 à 12 %, et aucun effet de la concentration n'a été noté.

**Métabolisme :** Après administration par voie orale, les lipases pancréatiques hydrolysent RAVICTI (c.-à-d. le phénylbutyrate de glycérol), puis libèrent de l'APB. L'APB est métabolisé en APA par  $\beta$ -oxydation, l'APA étant ensuite conjugué à la glutamine dans le foie et les reins par l'enzyme phénylacétyl-CoA: L-glutamine-N-acétyltransférase pour former la PAGN. La PAGN est subséquentement éliminée dans l'urine.

On a évoqué la possibilité d'une saturation de la conjugaison de l'APA et de la glutamine pour former la PAGN en raison des augmentations du rapport APA/PAGN parallèles à l'augmentation de la dose et de la gravité de l'insuffisance hépatique.

Dans les études *in vitro*, les lipases suivantes agissant sur le phénylbutyrate de glycérol, par ordre décroissant d'importance de l'activité, ont été relevées : triglycéride lipase pancréatique, ester carboxylique lipase et lipase pancréatique apparentée de type 2. En outre, le phénylbutyrate de glycérol est hydrolysé *in vitro* par les estérases dans le plasma humain. Dans ces études *in vitro*, une disparition complète du phénylbutyrate de glycérol n'a pas produit d'équivalent molaire de l'APB, ce qui suggère la formation de métabolites mono- ou bis-ester. En revanche, la formation de mono- ou de bis-esters n'a pas été étudiée chez l'humain.

**Excrétion :** Le pourcentage moyen (ÉT) de la dose administrée d'APB excrété sous forme de PAGN a varié d'environ 60 à 70 %, pour une moyenne de 68,9 % (17,2) chez les adultes et de 66,4 % (23,9) chez les enfants atteints d'un TCU, à l'état d'équilibre. L'APA et l'APB ont représenté des métabolites urinaires mineurs, chacun comptant pour moins de 1 % de la dose administrée d'APB.

### ***Populations particulières et états pathologiques***

**Enfants :** Les modèles pharmacocinétiques de population et les simulations posologiques semblent indiquer que la surface corporelle s'avérerait la covariable la plus importante pour expliquer la variabilité de la clairance de l'APA. La clairance de l'APA est de 10,9 L/h, 16,4 L/h et 24,4 L/h chez les patients atteints d'un TCU âgés de 3 à 5 ans, de 6 à 11 ans et de 12 à 17 ans, respectivement.

**Sexe :** Chez des volontaires adultes en bonne santé, il a été démontré que le sexe influe sur tous les métabolites, les femmes présentant généralement des concentrations plasmatiques plus élevées de tous les métabolites que les hommes, peu importe la dose. Chez des volontaires de sexe féminin en bonne santé, la  $C_{max}$  de l'APA était 51 % et 120 % plus élevée que celle observée chez des volontaires de sexe masculin après l'administration de doses de 4 mL et 6 mL, respectivement, trois fois par jour pendant trois jours. L' $ASC_{0-23 h}$  moyenne normalisée en fonction de la dose de l'APA était 108 % plus élevée chez les femmes que celle observée chez les hommes.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'un TCU et d'une insuffisance hépatique, bien que le phénylbutyrate de glycérol ait été administré à plus de 100 patients atteints de cirrhose. Comme la conversion de l'APA en PAGN se produit dans le foie, elle pourrait être réduite chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave, se traduisant ainsi par une augmentation des concentrations plasmatiques de l'APA et du rapport APA/PAGN. Par conséquent, la dose initiale administrée aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave doit se rapprocher de la limite inférieure de la plage posologique recommandée et doit demeurer la plus faible possible, tout en permettant de maîtriser les concentrations d'ammoniac. Un rapport APA/PAGN dépassant 2,5 pourrait indiquer une saturation de la capacité de conversion de l'APA en PAGN et la nécessité d'une réduction de la dose.

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique de RAVICTI chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux présentant une IRT ou ceux sous hémodialyse, n'a pas fait l'objet d'études.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C.

Conserver le produit dans l'emballage original pour le protéger de la lumière.

Utiliser le contenu du flacon dans les 90 jours suivant son ouverture.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

RAVICTI est un liquide incolore à jaune pâle. La concentration du phénylbutyrate de glycérol est de 1,1 g/mL (ce qui libère 1,02 g/mL d'APB). RAVICTI ne contient aucun excipient.

RAVICTI est offert en flacons en verre de 25 mL à usage multiple. Les flacons sont offerts dans les configurations suivantes :

- Emballage renfermant un flacon unique de 25 mL
- Emballage renfermant quatre flacons de 25 mL



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

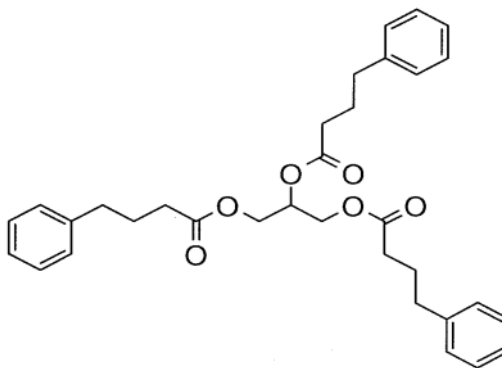
Nom propre : RAVICTI

Nom usuel : Phénylbutyrate de glycérol

Nom chimique : acide benzènebutanoïque, 1', 1' '-(1,2,3-propanetriyle) ester

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>, 530,67

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : RAVICTI (phénylbutyrate de glycérol) est un liquide clair, incolore à jaune pâle. Il est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques, mais il est soluble dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et soluble à plus de 65 % dans l'acétonitrile.

Le phénylbutyrate de glycérol est un agent de liaison de l'azote. Il s'agit d'un triglycéride contenant trois molécules d'APB liées à une structure de glycérol. Le pH ne peut pas être déterminé avec précision en raison de l'absence de groupes ionisables fonctionnels dans la structure moléculaire.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Caractéristiques démographiques et méthodologie de l'étude

L'efficacité de RAVICTI à maîtriser les concentrations d'ammoniac chez les patients atteints de TCU a été évaluée chez 114 patients atteints d'un TCU dans quatre études croisées et contrôlées de courte durée (1 à 2 semaines) et trois études de longue durée (12 mois). Les études de courte durée ont été réalisées chez 85 patients atteints d'un TCU (59 adultes et 26 enfants), tandis que les études de longue durée ont été réalisées chez 100 patients atteints d'un TCU

(51 adultes et 49 enfants). La plupart des patients des études de courte durée ont également participé aux études de longue durée. Le tableau 5 présente les caractéristiques démographiques de ces populations de patients.

HPN-100-003 (étude 003) : Il s'agissait d'une étude croisée, ouverte et à séquence fixe comparant RAVICTI et le phénylbutyrate de sodium pour la maîtrise des concentrations sanguines de l'ammoniac chez 10 adultes atteints d'un TCU (voir le tableau 5) ayant reçu du phénylbutyrate de sodium pour traiter leur TCU. Une fois admis à l'étude, les patients ont reçu le phénylbutyrate de sodium pendant une semaine, puis RAVICTI pendant une autre semaine. Le phénylbutyrate de sodium et le RAVICTI devaient être pris trois fois par jour avec les repas. La dose de RAVICTI était calculée pour procurer la même quantité d'APB que la dose de phénylbutyrate de sodium. Après une semaine de traitement par chaque produit, les concentrations d'ammoniac ainsi que le profil pharmacocinétique de chaque produit dans le sang et dans l'urine étaient mesurés pendant 24 heures chez tous les patients. L'apport en protéines alimentaires était contrôlé tout au long de l'étude.

HPN-100-006 (étude 006) : Il s'agissait d'une étude croisée à double insu, à répartition aléatoire, avec double placebo et contrôlée par traitement actif visant à évaluer la non-infériorité de RAVICTI par rapport au phénylbutyrate grâce à l'examen des concentrations sanguines d'ammoniac chez 45 adultes atteints de TCU (voir le tableau 5) ayant été traités par le phénylbutyrate de sodium pour maîtriser leur TCU. Chaque patient a été réparti aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement pour recevoir soit le schéma phénylbutyrate de sodium/placebo de RAVICTI → placebo de phénylbutyrate de sodium/RAVICTI soit le schéma RAVICTI/placebo de phénylbutyrate de sodium → placebo de RAVICTI/phénylbutyrate de sodium pendant un total de quatre semaines (traitement actif par le phénylbutyrate de sodium ou RAVICTI d'une durée de deux semaines chacun). Le phénylbutyrate de sodium et RAVICTI devaient être pris par les patients trois fois par jour avec les repas. La dose de RAVICTI était calculée pour procurer la même quantité d'APB que la dose de phénylbutyrate de sodium. Après deux semaines de traitement au bout desquelles les patients avaient atteint l'état d'équilibre avec l'un ou l'autre produit, les concentrations d'ammoniac étaient mesurées pendant 24 heures chez tous les patients. L'apport en protéines alimentaires était contrôlé tout au long de l'étude. À la fin de l'étude 006, les patients pouvaient être transférés dans l'étude distincte HPN-100-007 (étude 007), de longue durée (12 mois) et réalisée au su (mode ouvert).

HPN-100-005 (étude 005) et HPN-100-012 (étude 012) étaient des études croisées, ouvertes et à séquence fixe visant à comparer RAVICTI et le phénylbutyrate de sodium pour la maîtrise des concentrations sanguines de l'ammoniac chez 11 et 15 enfants atteints d'un TCU, respectivement (voir le tableau 5). Dans les deux études, une fois admis, les patients traités par le phénylbutyrate de sodium pour maîtriser leur TCU ont reçu le phénylbutyrate de sodium pendant une semaine, puis RAVICTI pendant une autre semaine. Le phénylbutyrate de sodium et le RAVICTI devaient être pris par les patients trois fois par jour avec les repas. La dose de RAVICTI était calculée pour procurer la même quantité d'APB que la dose de phénylbutyrate de sodium. La prise de RAVICTI trois ou quatre fois par jour au même moment que les repas était recommandée, bien que l'on allouait une certaine flexibilité en fonction du schéma posologique antérieur du phénylbutyrate de sodium et/ou des habitudes alimentaires du sujet. Après une semaine de traitement par chaque produit, les concentrations d'ammoniac ainsi que le profil pharmacocinétique de chaque produit dans le sang et dans l'urine étaient mesurés pendant

24 heures chez tous les patients. L'apport en protéines alimentaires était contrôlé tout au long de l'étude. Une fois les permutations de traitement terminées dans chaque étude, les participants, ainsi que de nouveaux patients additionnels, pouvaient être intégrés aux phases de prolongation ouverte respectives évaluant l'innocuité du produit, au cours de laquelle les patients pouvaient continuer, ou commencer à recevoir RAVICTI, pendant une période de 12 mois.

**Tableau 5 : Sommaire des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les troubles du cycle de l'urée**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie (plage), voie d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude, sous-type du TCU (n = nombre)	Âge moyen (plage) Années	Sexe
n .d.	Population de longue durée, regroupée	11 (1-34) g/jour	n = 100 ARG : 2 ASL : 13 ASS : 12 CPS : 1 HHH : 3 OTC : 69	29 (0,2-60)	67 % F
003	Croisée, ouverte et à séquence fixe	13 (7-19) g/jour par voie orale 1 semaine	n = 14 ASS : 1 HHH : 1 OTC : 8	36 (21-73)	60 % F
006	Croisée, à répartition aléatoire et à double insu	13 (2-34) g/jour par voie orale 2 semaines	n = 45 ASS : 3 CPS : 2 OTC : 40	33 (18-75)	69 % F
005	Croisée, ouverte et à séquence fixe, avec phase de prolongation de 12 mois évaluant l'innocuité	CR : 12 (8-19) g/jour par voie orale 1 semaine  PI : 11 (2-19) g/jour par voie orale 12 mois	CR : n = 11 ASL : 1 ASS : 1 OTC : 9  PI : n = 17 ASL : 1 ASS : 2 OTC : 14	CR : 10 (6-11) PI : 10 (6-11)	CR : 91 % F PI : 82 % F
007	En mode ouvert	13 (2-34) g/jour par voie orale 12 mois	N = 60 ARG : 1 ASL : 2 ASS : 4 CPS : 1 HHH : 3 OTC : 49	29 (6-60)	68 % F

012	Croisée, ouverte et à séquence fixe, avec phase de prolongation de 12 mois évaluant l'innocuité	CR : 5 (1-9) g/jour par voie orale, 1 semaine  PI : 5 (1-9) g/jour par voie orale 12 mois	CR : 15 ARG : 1 ASL : 8 ASS : 3 OTC : 3 PI : 23 ARG : 1 ASL : 10 ASS : 6 OTC : 6	CR : 3 (0,2-5) PI : 3 (0,2-5)	CR : 53 % F PI : 52 % F
-----	---	---	---	----------------------------------	----------------------------

Légende : ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthétase; CPS = carbamyl phosphate synthétase; CR = étude croisée; F = femme; HHH = déficit en ornithine translocase; n. d. = non disponible; OTC = ornithine transcarbamylase; PI = phase de prolongation évaluant l'innocuité

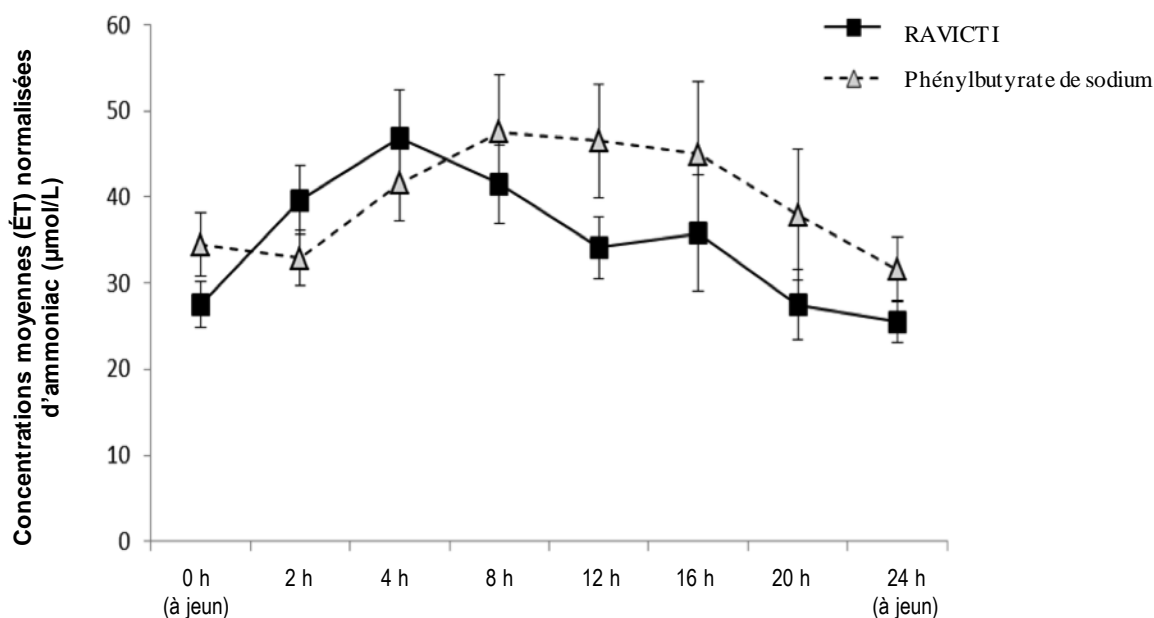
## Résultats des études

### Études cliniques chez les adultes atteints de TCU

#### Effacité à court terme chez les adultes atteints d'un TCU

L'analyse regroupée des études de courte durée menées chez les adultes (figure 2) a démontré que les concentrations quotidiennes moyennes d'ammoniac étaient de 34  $\mu\text{mol/L}$  avec RAVICTI par rapport à 40  $\mu\text{mol/L}$  avec le phénylbutyrate de sodium ( $p = 0,136$ , test t apparié), tandis que celles de la glutamine étaient de 760  $\mu\text{mol/L}$  avec RAVICTI par rapport à 807  $\mu\text{mol/L}$  avec le phénylbutyrate de sodium ( $n = 54$ ). Les concentrations maximales d'APA et de PAGN obtenues pendant le traitement par RAVICTI étaient de 38,5  $\mu\text{g/mL}$  et 78,6  $\mu\text{g/mL}$ , respectivement, par rapport à 91,5  $\mu\text{g/mL}$  et 86,3  $\mu\text{g/mL}$ , respectivement, avec le phénylbutyrate de sodium.

**Figure 2 : Réponse ammoniémique veineuse chez les patients adultes atteints d'un TCU recevant un traitement de courte durée**

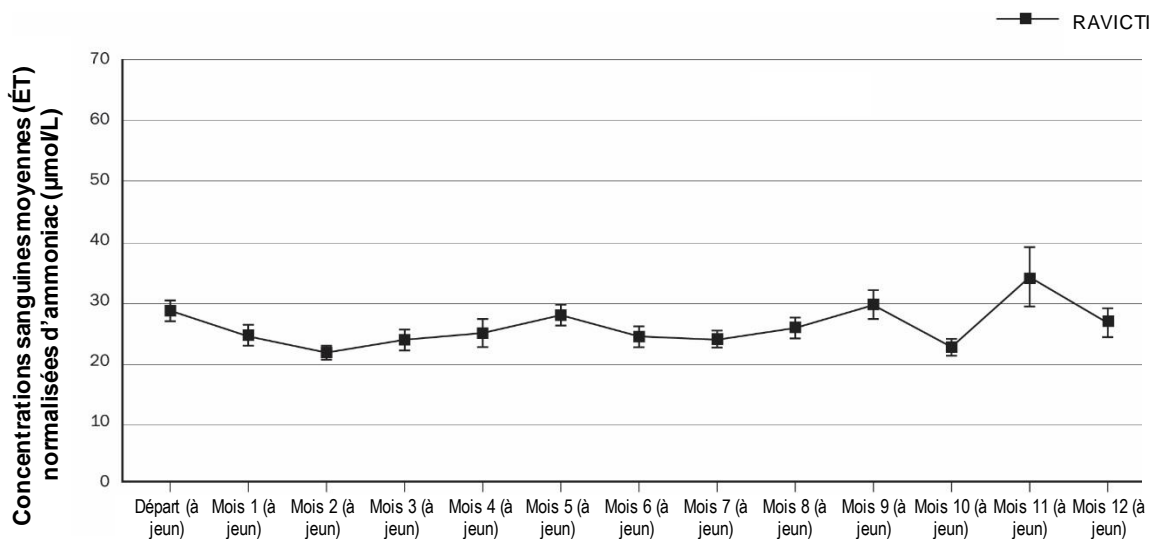


#### Effacité à long terme chez les adultes atteints d'un TCU

Une étude ouverte, non contrôlée et de longue durée (12 mois) (étude 007) a été réalisée afin d'évaluer sur une base mensuelle la maîtrise des concentrations d'ammoniac ainsi que les crises hyperammonémiques sur une période de 12 mois. Un total de 51 adultes ont participé à l'étude, et tous, à l'exception de six participants, étaient passés à RAVICTI après avoir pris le phénylbutyrate de sodium. Les concentrations veineuses de l'ammoniac étaient surveillées tous les mois. Les valeurs à jeun des concentrations veineuses moyennes d'ammoniac chez les adultes se situaient dans les limites de la normale pendant le traitement à long terme par RAVICTI (plage : 6-30  $\mu\text{mol/L}$ ).

Dans les études de longue durée, les concentrations médianes (25<sup>e</sup> au 75<sup>e</sup> percentiles) d'APB, d'APA et de PAGN obtenues à partir de 195 échantillons provenant de 51 patients adultes étaient de 0,5 (0,5-2,78)  $\mu\text{g/mL}$ , 1,12 (0,5-4,17)  $\mu\text{g/mL}$  et 14,28 (4,64-28,15)  $\mu\text{g/mL}$ , respectivement. Parmi les 51 adultes participant à l'étude sur le traitement au su par RAVICTI d'une durée de 12 mois, un total de 10 crises hyperammonémiques survenues chez sept (14 %) patients ayant reçu RAVICTI, par rapport à un total de 15 crises survenues chez neuf (18 %) patients ayant reçu le phénylbutyrate de sodium, ont été signalées au cours des 12 mois précédant l'admission à l'étude. La figure 3 présente les concentrations veineuses à jeun d'ammoniac mesurées durant l'étude 007. Les valeurs de l'ammoniac mesurées dans différents laboratoires ont été normalisées pour obtenir une plage normale commune de 9 à 35  $\mu\text{mol/L}$ .

**Figure 3 : Réponse ammoniémique veineuse chez les patients adultes atteints d'un TCU recevant un traitement de longue durée**



### *Études cliniques chez les enfants atteints de TCU*

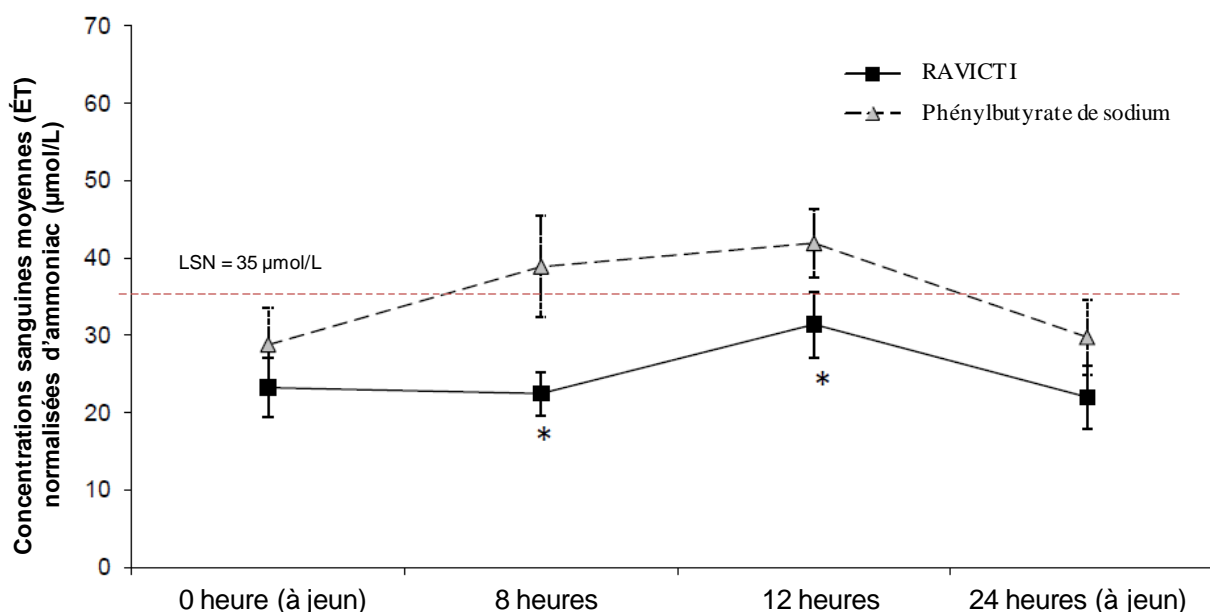
#### *Efficacité à court terme chez les enfants atteints d'un TCU*

L'analyse regroupée (figure 4) des études de courte durée chez les enfants (études 005 et 012) a démontré que les concentrations quotidiennes moyennes d'ammoniac étaient de 24  $\mu\text{mol/L}$  avec RAVICTI par rapport à 35  $\mu\text{mol/L}$  avec le phénylbutyrate de sodium ( $p = 0,007$ , test t apparié), tandis que celles de la glutamine étaient de 661  $\mu\text{mol/L}$  avec RAVICTI par rapport à 710  $\mu\text{mol/L}$  avec le phénylbutyrate de sodium ( $N = 26$ ). Quatre patients âgés de moins de 2 ans sont exclus de cette analyse en raison de données insuffisantes. Les concentrations maximales d'APA et de PAGN obtenues pendant le traitement par RAVICTI ont été de 87,3  $\mu\text{g/mL}$  et

93,9 µg/mL, respectivement, par rapport à 50,2 µg/mL et 74,6 µg/mL, respectivement, avec le phénylbutyrate de sodium.

La fonction neuropsychologique a été évaluée à titre de critère d'évaluation exploratoire au début et à la fin du traitement de longue durée, au moyen des outils suivants : inventaire d'évaluation des comportements selon la fonction exécutive BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function), inventaire des comportements de l'enfant CBCL (Child Behavior Checklist), et échelle d'intelligence abrégée de Wechsler WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence). Les scores CBCL et WASI sont demeurés stables, tandis que le score T moyen (ÉT) de la composante exécutive globale de l'inventaire BRIEF s'est significativement amélioré, passant de 66,2 (14,02) au début de l'étude à 56,5 (9,71) à la fin de l'étude.

**Figure 4 : Réponse ammoniémique veineuse chez les patients pédiatriques atteints d'un TCU recevant un traitement de courte durée**



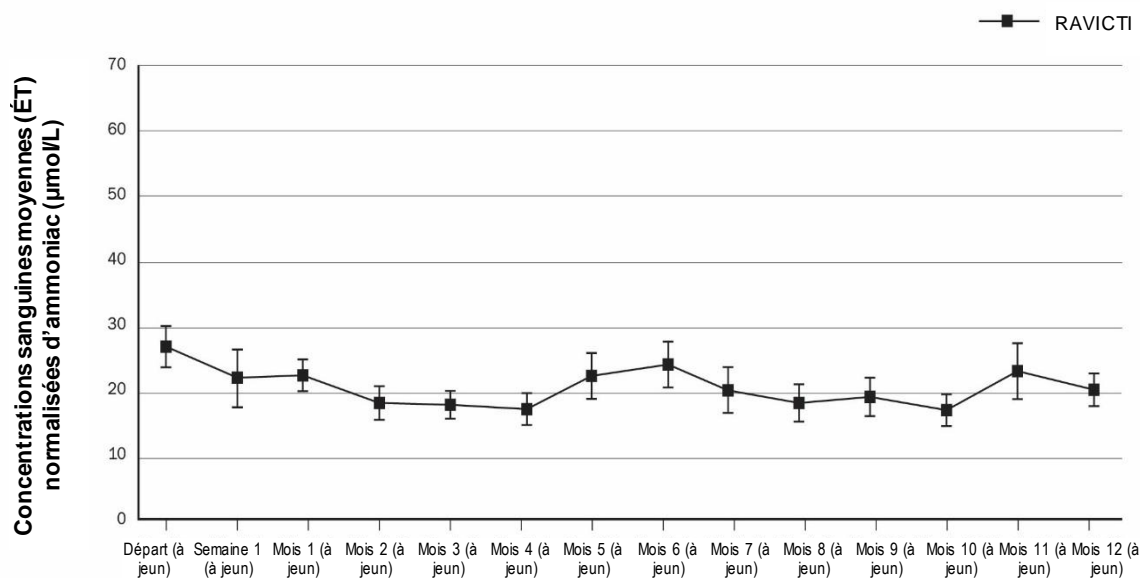
#### *Efficacité à long terme chez les patients pédiatriques atteints d'un TCU*

Trois études ouvertes et non contrôlées de longue durée (12 mois) ont été réalisées afin d'évaluer sur une base mensuelle la maîtrise des concentrations d'ammoniac ainsi que les crises hyperammonémiques sur une période de 12 mois (étude 007 comprenant également des adultes, phase de prolongation de l'étude 005 et phase de prolongation de l'étude 012). Un total de 49 enfants âgés de 2 mois à 17 ans ont été inscrits, et tous, à l'exception d'un participant, étaient passés à RAVICTI après avoir pris le phénylbutyrate de sodium. La figure 5 présente les concentrations veineuses à jeun d'ammoniac mesurées au cours de ces études de longue durée chez les patients âgés de 2 ans à 17 ans (plage : 17 à 25 µmol/L). Les valeurs de l'ammoniac mesurées dans différents laboratoires ont été normalisées afin d'obtenir une plage normale commune de 9 à 35 µmol/L.

Dans les études de longue durée, les concentrations médianes (25<sup>e</sup> au 75<sup>e</sup> percentiles) d'APB, d'APA et de PAGN obtenues à partir de 250 échantillons provenant de 49 patients pédiatriques étaient de 2,07 (0,5-8,7) µg/mL, 2,95 (0,5-31,19) µg/mL et 21,18 (7,14-52,56) µg/mL, respectivement. Parmi les 49 participants pédiatriques traités par RAVICTI pendant une période

allant jusqu'à 12 mois, un total de 17 crises hyperammoniémiques survenues chez 12 (24,5 %) patients ayant reçu RAVICTI, par rapport à un total de 38 crises survenues chez 21 (42,9 %) patients ayant reçu le phénylbutyrate de sodium, ont été signalées au cours des 12 mois précédant l'admission à l'étude.

**Figure 5 : Réponse ammoniémique veineuse chez les patients pédiatriques atteints d'un TCU recevant un traitement de longue durée**



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie non clinique

Les études non cliniques sur la pharmacocinétique et la toxicologie ont établi que le phénylbutyrate de glycérol n'était pas détecté dans le plasma, indiquant que l'APB est libéré du phénylbutyrate de glycérol dans le tube digestif, puis est converti de manière systémique en APA, la molécule active. Les résultats d'étude *in vitro* ont démontré que les lipases digestives sont les principales enzymes responsables de l'hydrolyse du phénylbutyrate de glycérol.

Dans une étude réalisée chez des singes mâles, la biodisponibilité moyenne de l'APB après l'administration orale de phénylbutyrate de glycérol a été établie à 67 % (51 à 80 %), pour un  $T_{max}$  moyen de 8 heures, ce qui pourrait témoigner de la nécessité d'hydrolyser la fonction ester dans la molécule avant l'absorption. Les concentrations des métabolites connus, soit l'APB, l'APA et la PAGN (lesquels représentent environ 30 % de la dose administrée), étaient quantifiables dans le plasma des trois singes 1,5 heure après l'administration de la dose. Après une dose orale unique de phénylbutyrate de glycérol radiomarqué aux singes mâles, la radioactivité s'est révélée largement répartie dans tout l'organisme. Les concentrations tissulaires étaient les plus élevées dans la paroi du gros intestin, la bile, le plasma, les reins, le foie, la vessie et le sang entier.

Les métabolites systémiques du phénylbutyrate de glycérol sont excrétés principalement dans l'urine après une administration par voie orale aux rats et aux primates. Chez les primates et les

humains, la principale voie d'excrétion dans l'urine est sous forme de PAGN, laquelle résulte de la conjugaison de l'APA et de la glutamine, tandis que chez les autres animaux, y compris les rats, les lapins et les souris, l'APA est excrété dans l'urine sous forme conjuguée à la glycine.

### **Pharmacologie clinique**

Dans les études chez l'humain, l'APB, l'APA et la PAGN étaient les principaux métabolites plasmatiques, tandis que la PAGN était le principal métabolite urinaire. En moyenne, de 60 à 70 % de l'APB provenant du phénylbutyrate de glycérol était excrété dans l'urine sous forme de PAGN, ce qui corrobore la biodisponibilité établie à 60 à 70 %. Le modèle pharmacocinétique de population a également indiqué que l'APB pénètre lentement dans la circulation lorsqu'il est administré par voie orale sous forme de phénylbutyrate de glycérol et que le taux de conversion de l'APA en PAGN dépend directement de la surface corporelle, signifiant une exposition plus élevée à l'APA chez les jeunes enfants par rapport aux adultes à des doses équivalentes.

### **TOXICOLOGIE**

#### *Toxicité aiguë*

Après l'administration d'une dose orale unique, la dose létale minimale du phénylbutyrate de glycérol a été établie à 1 200 mg/kg chez les rats et a été supérieure à 6 500 mg/kg chez les singes.

#### *Toxicité de doses multiples*

Des études sur la toxicité de doses orales multiples ont été menées chez des souris, des rats et des singes pendant des périodes allant jusqu'à 13, 26 et 52 semaines, respectivement. Des signes cliniques des effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex., hypoactivité, trouble d'équilibre ou trouble de coordination des muscles) ont été observés chez toutes les espèces étudiées. Dans une étude de 13 semaines évaluant l'administration de doses multiples à de jeunes singes, les signes cliniques suivants, soit diminution de l'appétit, tremblements, hypoactivité, trouble d'équilibre, soubresauts musculaires, pâleur et respiration laborieuse, ont été observés à des doses égale ou supérieures à 1 250 mg/kg/jour (au moins deux fois la dose clinique de 8,195 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients pédiatriques, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA). Des modifications histopathologiques dans le foie (hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire) et la rate (hémosidérose et déplétion lymphoïde) ont été observées chez les rats et les singes après l'administration prolongée de phénylbutyrate de glycérol. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les rats dans l'étude de 26 semaines et chez les singes dans l'étude de 52 semaines était inférieure à 650 mg/kg/jour et à 750 mg/kg/jour (moins de 3,2 fois et moins de 2 fois, respectivement, la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA), respectivement. La DSENO chez les jeunes singes dans l'étude de 13 semaines était inférieure à 750 mg/kg/jour (moins de 1,2 fois la dose de 8,195 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients pédiatriques, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA).

#### *Carcinogénèse*

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans réalisée chez des rats, le phénylbutyrate de glycérol a causé une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'adénome, de carcinome, et d'adénome ou de carcinome combinés des cellules acineuses du pancréas à une dose de 650 mg/kg/jour chez les mâles (3,4 fois la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA) et une



dose de 900 mg/kg/jour chez les femelles (8,4 fois la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA). La fréquence des tumeurs suivantes était également accrue chez les rates à une dose de 900 mg/kg/jour : adénome, carcinome, et carcinome ou adénome combinés des cellules folliculaires de la thyroïde; adénome ou carcinome combinés du cortex surrénalien; polype stromal, et polype ou sarcome combinés de l'endomètre utérin. La dose de 650 mg/kg/jour chez les rats mâles correspond à 2,1 fois la dose de 8,195 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients pédiatriques, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA. La dose de 900 mg/kg/jour chez les rates correspond à 5,1 fois la dose de 8,195 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients pédiatriques, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA. Dans une étude de 26 semaines menée chez des souris transgéniques (rasH2Tg), le phénylbutyrate de glycérol n'était pas tumorigène à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour.

### *Mutagenèse*

Le phénylbutyrate de glycérol ne s'est pas révélé génotoxique au test d'Ames, au test *in vitro* des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain, ou au test *in vivo* du micronoyau chez le rat. Les métabolites APB, APA, PAGN, de même que la phénylacétylglycine, ne se sont pas révélés génotoxiques au test d'Ames ni au test *in vitro* des aberrations chromosomiques.

### *Toxicité affectant la reproduction*

Le phénylbutyrate de glycérol, administré par voie orale avant la cohabitation et pendant la période d'accouplement et d'implantation, n'a eu aucun effet sur la fertilité ni la fonction reproductive chez les rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg/jour (environ 5,9 fois la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA). Une dose plus élevée de 1 200 mg/kg/jour administrée aux mâles a été associée à une viabilité foétale plus faible chez les femelles traitées ou non. Une réduction significative du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme caudal des rats mâles s'est également produite avec la dose de 1 200 mg/kg/jour (environ 6,4 fois la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA).

Dans le cadre d'études sur le développement embryonnaire et foetal, le phénylbutyrate de glycérol a été administré par voie orale à des rates et des lapines gravides pendant la période d'organogenèse. Chez les rats, une réduction du poids corporel foetal, une fréquence accrue de malformations (queue absente, courte ou filiforme), des variations squelettiques (côtes surnuméraires ou épaissies), ainsi qu'un retard d'ossification ont été observés à des doses égales ou supérieures à 650 mg/kg/jour (5,7 fois ou plus la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA) en présence de toxicité maternelle. Aucune toxicité maternelle ou du développement n'a été observée chez les lapines jusqu'à la dose maximale de 350 mg/kg/jour. La DSENO sur le développement était de 300 et 350 mg/kg/jour, respectivement, chez les rates et les lapines, ou environ 1,9 et 2,7 fois la dose de 7,557g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes (selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA), respectivement.

Dans une étude sur le développement pré- et postnatal, des rates gravides ont reçu des doses orales de 300, 600 et 900 mg/kg/jour de phénylbutyrate de glycérol du jour 7 de la gestation au jour 20 de l'allaitement (sevrage). La toxicité maternelle (réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire) était évidente aux doses de 600 et 900 mg/kg/jour. Une légère

augmentation de la durée de la gestation a été notée chez les mères recevant la dose de 900 mg/kg/jour (environ 7,4 fois la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA). Outre le poids corporel réduit des ratons observé tout au long de la période précédant le sevrage dans le groupe recevant la dose de 900 mg/kg/jour, aucun effet indésirable touchant la maturation sexuelle, l'apprentissage, la mémoire et la capacité reproductive de la génération F<sub>1</sub> n'a été signalé. La DSENO sur la fonction reproductive des mères et la croissance des ratons F<sub>1</sub> était de 600 mg/kg/jour (environ 5,7 fois la dose de 8,195 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA).

Dans une étude sur la toxicité chez des rats juvéniles, le phénylbutyrate de glycérol a été administré à des rats mâles et femelles à partir du jour 2 post-partum, puis tout au long des périodes d'accouplement et de gestation, à des doses orales de 650, 900 et 1 200 g/kg/jour. Le poids corporel final des rats a significativement diminué de plus de 10 %, tant chez les mâles que chez les femelles, aux doses de 900 et 1 200 mg/kg/jour. Les résultats relatifs aux critères d'évaluation de l'apprentissage, de la mémoire et de l'activité motrice n'ont pas varié. Cependant, la fertilité (nombre de rates gravides) a connu une diminution allant jusqu'à 27 % aux doses égale ou supérieures à 650 mg/kg/jour. Une toxicité embryo-fœtale (augmentation des pertes post-implantation et diminution du poids corporel fœtal) a été observée à des doses égale ou supérieures à 650 mg/kg/jour, tandis qu'une tératogénicité (queue absente ou filiforme et hernie ombilicale) a été observée à des doses égale ou supérieures à 900 mg/jour (au moins 3 fois la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinés de l'APB et de l'APA). La DSENO en ce qui concerne la toxicité générale chez les rats nouveau-nés/juvéniles était de 650 mg/kg/jour (environ 1,6 fois la dose de 8,195 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients pédiatriques, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA). La DSENO sur la fertilité et le développement embryo-fœtal étaient inférieures à 650 mg/kg/jour (moins de 2,6 fois la dose de 7,557 g/m<sup>2</sup>/jour chez les patients adultes, selon les ASC combinées de l'APB et de l'APA).

# LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

Pr **RAVICTI**<sup>MC</sup>

**(phénylbutyrate de glycérol) liquide à prise orale**

Veillez lire attentivement ce qui suit avant de prendre **RAVICTI** ou après chaque renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé au sujet de votre affection médicale et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RAVICTI** ont été mis au jour.

### **Pour quelle raison RAVICTI est-il utilisé?**

RAVICTI (rah-VIK-tee) est un médicament d'ordonnance utilisé chez les adultes et les enfants âgés de deux ans et plus pour la prise en charge à long terme de l'élévation des concentrations sanguines d'ammoniac (hyperammoniémie) causée par une maladie faisant partie des troubles dits du cycle de l'urée (TCU). RAVICTI doit être utilisé si le TCU ne peut être maîtrisé au moyen d'un régime alimentaire pauvre en protéines et/ou de suppléments nutritionnels utilisé(s) seul(s). RAVICTI doit être utilisé conjointement avec un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, des suppléments nutritionnels.

RAVICTI ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des TCU.

RAVICTI ne doit pas être utilisé pour traiter les concentrations sanguines élevées (graves) aiguës d'ammoniac chez les patients atteints d'un TCU.

On ignore si RAVICTI est sûr et efficace pour traiter un déficit en *N*-acétylglutamate synthase (NAGS).

RAVICTI ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 mois. On ignore si RAVICTI est sûr et efficace chez les enfants âgés entre 2 mois et 2 ans.

### **Comment RAVICTI agit-il?**

Les patients atteints d'un TCU sont incapables d'éliminer l'ammoniac normalement produit dans l'organisme. RAVICTI agit en aidant l'organisme à éliminer l'excès d'ammoniac.

### **Quels sont les ingrédients contenus dans RAVICTI?**

Ingrédient médicamenteux : Phénylbutyrate de glycérol

Ingrédients non médicamenteux : Aucun

### **RAVICTI est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Liquide à prise orale, 1,1 g/mL

### **Ne pas utiliser RAVICTI dans les cas suivants :**

- Enfant âgé de moins de 2 mois;
- Hyperammoniémie aiguë;
- Allergie au phénylbutyrate de glycérol, à l'acide phénylbutyrique (APB), à l'acide phénylacétique (APA) et/ou à la phénylacétylglutamine (PAGN);
- Allaitement.

**Pour réduire le plus possible les effets secondaires et assurer une bonne utilisation du produit, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre RAVICTI. Signalez toute maladie ou tout état ou problème de santé que pourriez avoir, notamment les suivants :**

- troubles du foie ou des reins;
- troubles cardiaques;
- troubles du pancréas ou des intestins;
- grossesse en cours ou planifiée; on ignore si RAVICTI peut être nocif pour l'enfant à naître.

La prise de RAVICTI ne garantit pas qu'aucun épisode aigu d'excès d'ammoniac dans le sang ne surviendra. **Une telle éventualité représente une urgence médicale et nécessite des soins médicaux immédiats.** Les symptômes peuvent comprendre nausées, vomissements, confusion, agressivité, difficulté d'élocution, difficulté à marcher, et même perte de conscience. Une infection peut être à l'origine d'un tel excès d'ammoniac; par conséquent, si vous avez de la fièvre, vous devriez consulter un médecin dans les plus brefs délais.

**Avisez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou des produits de médecine parallèle.**

**Les médicaments suivants pourraient modifier l'effet de RAVICTI, ce qui pourrait exiger des analyses sanguines plus fréquentes :**

- **Midazolam, corticostéroïdes, barbituriques, topiramate, carbamazépine, et certains médicaments immunosuppresseurs et anticancéreux.**
- **Probénécide :** Pourrait interférer avec l'élimination de RAVICTI hors de l'organisme.
- **Corticostéroïdes :** L'utilisation de corticostéroïdes pourrait causer la dégradation des protéines de l'organisme et augmenter les concentrations d'ammoniac dans votre sang.
- **Acide valproïque et halopéridol :** Pourraient causer des concentrations sanguines élevées d'ammoniac.

**Comment prendre RAVICTI :**

**Dose habituelle :**

La dose quotidienne de RAVICTI sera établie selon votre surface corporelle, et doit être ajustée en fonction de votre tolérance aux protéines et votre alimentation.

- Les doses quotidiennes recommandées de RAVICTI varient de 4,5 à 11,2 mL/m<sup>2</sup>/jour.
- La dose quotidienne totale doit être divisée en prises égales, qui seront administrées avec chaque boire ou repas.
- Chaque dose doit être arrondie au 0,5 mL le plus proche.
- RAVICTI doit être pris par la bouche au moyen d'une seringue orale qui vous sera fournie par votre pharmacien.
- Vous devrez subir des analyses sanguines régulières afin de déterminer la bonne dose quotidienne.
- Prenez RAVICTI en suivant exactement les directives de votre médecin.
- Respectez le régime alimentaire que vous a prescrit votre médecin.

**Chez les patients ayant une sonde nasogastrique ou gastrique en place, RAVICTI doit être administré comme suit :**

- Il est recommandé que tous les patients capables d'avaler prennent RAVICTI par voie orale, même ceux ayant une sonde nasogastrique et/ou gastrique.
- Chez les patients incapables d'avaler, une sonde nasogastrique ou gastrique peut servir à administrer RAVICTI comme suit :
  - Utiliser une seringue orale pour prélever la dose prescrite de RAVICTI du flacon.
  - Insérer la pointe de la seringue dans l'extrémité de la sonde nasogastrique ou gastrique et administrer RAVICTI dans la sonde.
  - Rincer la sonde nasogastrique ou gastrique avec au moins 10 mL d'eau ou d'une préparation.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris une quantité excessive de RAVICTI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. Par contre, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et continuez avec la dose suivante prévue. Reprenez l'horaire habituel de votre schéma posologique et ne prenez pas deux doses en même temps.

**Quels sont les effets secondaires possibles de RAVICTI?**

Les manifestations ci-dessous ne sont pas tous les effets secondaires possibles liés à la prise de RAVICTI. Si vous éprouvez d'autres effets secondaires que ceux énumérés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent la diarrhée, les gaz, les maux de tête, la perte d'appétit, les vomissements, les nausées, la fatigue et les odeurs corporelles.

Les autres effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- Douleur et malaise à l'estomac, constipation et indigestion;
- Étourdissements;
- Tremblements;
- Saignements menstruels irréguliers;
- Acné.

RAVICTI peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer les analyses sanguines.

### Effets secondaires graves : Mesures à prendre

Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Consultez immédiatement un médecin
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> <b>Neurotoxicité (effets secondaires sur le système nerveux) :</b> Somnolence, faiblesse, sensation ébrieuse, modification du goût, problèmes d'audition, confusion, problèmes de mémoire, aggravation de la neuropathie (engourdissement, picotement ou sensation de brûlure dans les mains ou les pieds) et maux de tête			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1 866 678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux*

Si vous avez des questions ou désirez signaler des problèmes, veuillez communiquer avec:  
Horizon Therapeutics Canada  
9131 rue Keele, unité 4A  
Vaughan, Ontario L4K 0G7

#### **Conservation :**

Conservez RAVICTI entre 15 et 30 °C.

Conservez dans l'emballage original pour le protéger de la lumière.

Utilisez le contenu du flacon dans les 90 jours suivant son ouverture.

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de RAVICTI :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada \(http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php\)](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php); le site Web du fabricant <http://www.horizontherapeutics.ca>, ou en téléphonant au 1-844-380-7850.

Discutez avec votre médecin au sujet de la possibilité de votre participation à un registre sur les TCU. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur les personnes atteintes d'un TCU afin d'améliorer les soins de cette maladie.

Le présent dépliant a été rédigé par Horizon Therapeutics Ireland DAC, Dublin 4, Irlande.  
Dernière révision : 30 SEPTEMBRE 2019