



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-7788-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000504-22-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000504-22-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DAXLEY ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el

expediente nro. 2022-100672358.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RAVICTI y nombre/s genérico/s FENILBUTIRATO DE GLICEROL , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma DAXLEY ARGENTINA S.A..

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 21/12/2022 19:05:23, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 21/12/2022 19:05:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 21/12/2022 19:05:23 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma DAXLEY ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000504-22-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.09.18 15:10:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORIGINAL

Proyecto de texto para Rótulo Primario (ETIQUETA)

RAVICTI® 1,1 g/ml
FENILBUTIRATO DE GLICEROL
Líquido oral - Vía oral

Contenido neto: 25 ml

Daxley Argentina S.A.

VENTA BAJO RECETA

Cada ml contiene 1,1 g de fenilbutirato de glicerol.

Elaborado por: Unimedic AB
Storjordenvägen 2, SE-864 21 Matfors, Suecia.

Imp. por: **Daxley Argentina S.A.** Cert. N°.:

Bajo licencia de: Immedica Pharma AB.

FAB:
LOTE:
VTO / VAL:

Nota:

El rótulo de Argentina es válido para Colombia y Brasil.

Magali Elisabeth
Saenz - Directora
Técnica Daxley
Argentina S.A., CUIL N°
27-31.264.222-6,
M.N.18.135

Firmado digitalmente por
Magali Elisabeth Saenz -
Directora Técnica Daxley
Argentina S.A., CUIL N°
27-31.264.222-6, M.N.18.135
Fecha: 2022.12.21 16:02:38
-03'00'

Cristina Szamrynskyj
- Apoderada Daxley
Argentina S.A., CUIL
N° 27-14.182.353-7

Firmado digitalmente por
Cristina Szamrynskyj -
Apoderada Daxley Argentina
S.A., CUIL N° 27-14.182.353-7
Fecha: 2022.12.21 16:02:58
-03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

ORIGINAL

Proyecto de Información para el paciente

RAVICTI® 1,1 g/ml
FENILBUTIRATO DE GLICEROL
Líquido oral - Vía oral

Venta bajo receta

Industria Sueca

Daxley Argentina S.A.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es RAVICTI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RAVICTI
3. Cómo tomar RAVICTI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de RAVICTI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es RAVICTI y para qué se utiliza

RAVICTI contiene el principio activo *fenilbutirato de glicerol*, que se utiliza para tratar seis trastornos del ciclo de la urea (TCU) conocidos en adultos, adolescentes y niños. Los TCU incluyen deficiencias de determinadas enzimas hepáticas, como carbamoilfosfato-sintetasa I (CFS), ornitina carbamoiltransferasa (OTC), argininosuccinato-sintetasa (ASS), argininosuccinato-liasa (ASL), arginasa I (ARG) y síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria de ornitina-translocasa (HHH).

Se debe emplear junto con restricción de las proteínas alimentarias y, en algunos casos, suplementos nutricionales (por ej., aminoácidos esenciales, arginina, citrulina o suplementos calóricos sin proteínas).

Acerca de los trastornos del ciclo de la urea

- En los trastornos del ciclo de la urea, el organismo no puede eliminar el nitrógeno de las proteínas que consumimos.
- Normalmente, el organismo convierte el nitrógeno extra de las proteínas en un compuesto de desecho llamado amoniaco. A continuación, el hígado elimina el amoniaco del cuerpo a través de un ciclo llamado ciclo de la urea.
- En los trastornos del ciclo de la urea, el organismo no es capaz de producir las enzimas hepáticas suficientes para eliminar el nitrógeno extra.

- Por este motivo, el amoniaco se acumula en el cuerpo. Si el amoniaco no se elimina del cuerpo, puede dañar el cerebro y provocar una pérdida parcial del conocimiento o un coma.
- Los trastornos del ciclo de la urea son raros.

Como actúa RAVICTI

RAVICTI ayuda al organismo a eliminar el nitrógeno de desecho. De este modo se reduce la cantidad de amoniaco en el cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RAVICTI

NO TOME RAVICTI

- Si es alérgico al fenilbutirato de glicerol
- si padece hiperamonemia aguda (concentraciones altas de amoniaco en la sangre), que requiere una intervención más rápida (ver “Advertencias y precauciones”).

Si no está seguro de si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar RAVICTI.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar RAVICTI:

- Si tiene problemas de hígado o riñón, ya que RAVICTI es eliminado del organismo a través de estos órganos
- si tiene problemas de páncreas, estomago o intestino, ya que estos órganos se encargan de la absorción de RAVICTI en el organismo.

En algunos casos, como infección o postoperatorio, la cantidad de amoniaco puede aumentar a pesar del tratamiento con fenilbutirato de glicerol y puede dañar al cerebro (encefalopatía hiperamonemica).

En otros casos la cantidad de amoniaco en sangre aumenta rápidamente. En este caso, RAVICTI no hará que la cantidad de amoniaco en sangre aumente hasta niveles demasiado elevados.

Los niveles elevados de amoniaco en la sangre provocan ganas de vomitar (náuseas), vómitos o sensación de confusión.

Informe a su médico o acuda al hospital de inmediato si nota alguno de estos signos.

Será necesario efectuar pruebas de laboratorio para que su médico pueda determinar y mantener la dosis correcta para usted.

Otros medicamentos y RAVICTI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, que pueden ser menos eficaces cuando se utilizan junto con

RAVICTI. Si está tomando estos medicamentos, es posible que se deba hacer análisis de sangre periódicos:

- Midazolam y barbitúricos (se utilizan para la sedación, los problemas para dormir o la epilepsia)
- anticonceptivos.

Asimismo, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden aumentar la cantidad de amoníaco en el cuerpo o cambiar el funcionamiento de RAVICTI:

- Corticoesteroides (utilizados para tratar las zonas inflamadas del cuerpo)
- ácido valproico (un medicamento para la epilepsia)
- haloperidol (utilizado para tratar algunos problemas de salud mental)
- probenecid [para tratar la presencia de grandes cantidades de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota (hiperuricemia)]
- inhibidores de lipasa (como el orlistat), utilizados para tratar la obesidad
- lipasa (en tratamientos de reposición de enzimas pancreáticas).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar RAVICTI.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar RAVICTI. Si queda embarazada durante el tratamiento con RAVICTI, consulte a su médico. No debe utilizarse RAVICTI durante el embarazo, dado que no se pueden descartar los riesgos para el feto.
- Si es una mujer que puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RAVICTI. Consulte a su médico cual es el mejor método anticonceptivo para usted.
- Si tiene previsto amamantar mientras toma RAVICTI, debe hablar previamente con su médico. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted, ya que RAVICTI puede pasar a la leche materna y no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de RAVICTI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Cuando tome RAVICTI quizá se sienta mareado o le duela la cabeza. No conduzca ni utilice máquinas mientras padezca estos efectos adversos.

3. Como tomar RAVICTI

La vía de administración es ORAL.

En los casos que el paciente no pudiera tragar, se puede administrar a través de sonda nasogástrica según indicación médica y por personal especializado.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Debe seguir una dieta especial de bajo contenido en proteínas durante el tratamiento con RAVICTI.

- Esta dieta será diseñada para usted por su médico y su nutricionista.
- Debe seguirla cuidadosamente.
- Puede tener que tomar suplementos de aminoácidos.
- Deberá recibir tratamiento y llevar una dieta a lo largo de su vida, a menos que se someta a un trasplante hepático con éxito.

Cantidad que debe tomar

Su médico le indicará la cantidad de RAVICTI que debe tomar cada día.

- Su dosis diaria dependerá de su tamaño y peso, la cantidad de proteínas en su dieta y el estado general del trastorno del ciclo de la urea.
- Su médico puede darle una dosis menor si tiene problemas renales o hepáticos.
- Necesitará análisis de sangre periódicos para que su médico pueda determinar la dosis correcta para usted.
- Su médico podría indicarle que tome RAVICTI más de 3 veces al día. En niños pequeños, podría ser de 4 a 6 veces al día. Deben transcurrir al menos 3 horas entre cada dosis.

Toma de este medicamento

Su médico le dirá como tomar RAVICTI líquido oral.

Tome RAVICTI por vía oral a menos que su médico se lo indique de otro modo.

Se puede tomar de las siguientes formas:

- Por vía oral
- a través de un tubo que va desde el abdomen hasta el estómago llamado tubo de gastrostomía
- a través de un tubo que va desde la nariz hasta el estómago llamado sonda nasogástrica.

RAVICTI y las comidas

Tome RAVICTI durante la comida o justo después. Los niños de corta edad deben recibir el medicamento durante la comida o justo después.

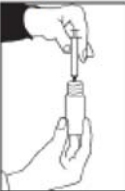
Medición de la dosis

- Utilice una jeringa graduada para medir su dosis.
- Debe tener el frasco de RAVICTI junto con una jeringa graduada para uso oral para medir y administrar la cantidad correcta de RAVICTI.

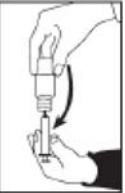
1. Abra el frasco de RAVICTI ejerciendo presión en el tapón y girándolo hacia la izquierda



2. Sitúe el extremo de la jeringa oral en el interior de la pieza de inserción de la jeringa integrada en el frasco

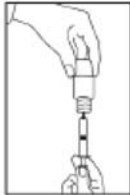


3. Ponga el frasco hacia abajo manteniendo todavía introducida la jeringa oral



4. Llene la jeringa oral tirando del émbolo hacia atrás hasta que la jeringa se llene con la cantidad de RAVICTI que su médico le haya indicado que tome

- *Nota:* si es posible, utilice el tamaño de la jeringa oral en mililitros que se aproxime más a la dosis recomendada, sin ser menor que esta (por ejemplo, si la dosis es de 0,8 ml, utilice una jeringa oral de 1 ml)



5. Dele un golpecito a la jeringa oral para eliminar las burbujas de aire, asegurándose de haberla llenado con la cantidad correcta de líquido.



6. Tráguese el líquido de la jeringa o conecte la jeringa a un tubo de gastrostomía o sonda nasogástrica



7. **Nota importante:** No añada RAVICTI a grandes volúmenes de líquido ni lo mezcle con estos, ya que RAVICTI es más pesado que la mayoría de los líquidos. Si mezcla RAVICTI con grandes volúmenes de líquido es posible que no obtenga la dosis completa

8. RAVICTI se puede agregar a una pequeña cantidad de alimentos blandos, como kétchup, fórmulas médicas, puré de manzana o puré de calabaza

9. Si el volumen de la jeringa para uso oral es menor que la dosis recetada, tendrá que repetir estos pasos para obtener la dosis completa. Utilice una misma jeringa para uso oral para todas las dosis tomadas cada día

10. Después de tomar la dosis completa, beba un poco de agua para asegurarse de que no queda medicamento en la boca, o enjuague la sonda nasogástrica o tubo de gastrostomía con 10 ml de agua utilizando una nueva jeringa. La jeringa utilizada para enjuagar la sonda nasogástrica o tubo de gastrostomía no se utilizará para medir la dosis de RAVICTI, para evitar el contacto del agua con el medicamento



11. Cierre el frasco enroscando el tapón



12. **Nota importante:** No enjuague la jeringa entre las dosis diarias, ya que la adición de agua provoca la degradación de RAVICTI. Si RAVICTI entra en contacto con el agua, el líquido se verá con aspecto turbio. Conserve el frasco y la jeringa graduada en un lugar limpio y seco entre las dosis

13. Deseche la jeringa después de la última dosis del día. **No reutilice la jeringa para uso oral para medir la dosis de RAVICTI otro día**

14. Se deben conservar las jeringas restantes NO utilizadas para usarlas con otro frasco. **Cada frasco se debe desechar después de 14 días.**

SI TOMA MÁS RAVICTI DEL QUE DEBE

Si toma más cantidad de este medicamento de la que debe, consulte a su médico.

Si nota alguno de los siguientes síntomas, consulte a un médico o acuda a un hospital de inmediato, ya que pueden ser señales de sobredosis o amoníaco elevado:

- Sensación de somnolencia, cansancio o mareo, a veces confusión
- dolor de cabeza

- cambios en el sentido del gusto
- problemas de audición
- sensación de desorientación
- disminución de la capacidad para recordar cosas
- los trastornos neurológicos existentes pueden empeorar.

SI OLVIDO TOMAR RAVICTI

Si olvida una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, en adultos, si la siguiente dosis le toca en menos de 2 horas, sátese la dosis olvidada y tómese la siguiente a la hora habitual.

Para niños: si la siguiente dosis le toca en menos de 30 minutos, se debe saltar la dosis olvidada y administrar la siguiente a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

SI INTERRUMPE EL TRATAMIENTO CON RAVICTI

Tendrá que tomar este medicamento y seguir una dieta especial con bajo contenido en proteínas durante toda su vida. No deje de tomar RAVICTI sin consultar a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si padece algún efecto adverso, informe a su médico o farmacéutico.

Este medicamento puede provocar los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Hinchazón o dolor de estómago, estreñimiento, diarrea, acidez estomacal, gases, vómitos, ganas de vomitar (náuseas), dolor en la boca, arcadas
- hinchazón de las manos o los pies, sensación de cansancio
- sensación de mareo, dolor de cabeza o temblores
- disminución o aumento del apetito
- aversión a determinados alimentos
- sangrado entre períodos menstruales
- acné, olor anormal de la piel
- resultados en análisis que muestran un aumento de las enzimas hepáticas, desequilibrios en las sales de la sangre, poca cantidad de glóbulos blancos (linfocitos) o poca cantidad de vitamina D.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- Sequedad de boca

- eructos, dolor o malestar de estómago, alteraciones en las heces, por ejemplo de aspecto aceitoso, necesidad imperiosa de defecar, defecación dolorosa, inflamación de la boca y los labios
- sensación de hambre
- aumento de la temperatura
- sofocos
- dolor de vesícula biliar
- dolor de vejiga
- dolor de espalda, dolor en las articulaciones, espasmos musculares, dolor en los brazos o las piernas, síndrome de espolón del talón
- infección vírica gastrointestinal
- sensación de hormigueo, sensación de mucha inquietud, somnolencia, problemas con el habla, sensación de confusión, sensación de depresión, alteración del gusto
- cese de la menstruación o periodos menstruales irregulares
- alteración de la voz, sangrado nasal, congestión nasal o inflamación o dolor de garganta
- caída del cabello, aumento de la sudoración, erupción cutánea con picor
- latidos cardíacos irregulares
- disminución de la función tiroidea
- disminución o aumento de peso
- resultados en análisis que muestran un aumento o disminución de la cantidad de potasio en la sangre
- resultados en análisis que muestran un aumento de la concentración de triglicéridos, las lipoproteínas de baja densidad o los glóbulos blancos en la sangre
- resultados anómalos en el ECG (electrocardiograma)
- aumento del tiempo de protrombina en los análisis
- resultados en análisis que muestran una disminución de la albúmina en sangre.

Efectos adversos en niños menores de 2 meses

Los siguientes efectos adversos se han observado en un estudio clínico con 16 pacientes de menos de 2 meses de edad:

- Diarrea, estreñimiento, flatulencia, reflujo del contenido del estómago, alimentación insuficiente
- exantema
- número reducido de glóbulos rojos
- número aumentado de plaquetas (puede hacer que la sangre coagule)
- aumento de las enzimas hepáticas
- disminución de las concentraciones de aminoácidos.

Efectos adversos en niños de 2 meses a menos de 2 años

- Diarrea, estreñimiento
- eczema, estrías en las uñas, exantema.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247

Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648.”

“Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RAVICTI

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto el frasco, debe utilizar este medicamento en un plazo de 14 días tras la apertura. Se debe eliminar el frasco, aunque no este vacío.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de RAVICTI

- El principio activo es *fenilbutirato de glicerol*.
- Cada mililitro del líquido contiene 1,1 g de fenilbutirato de glicerol. Esto corresponde a una densidad de 1,1 g/ml.
- No hay otros componentes.

Aspecto del producto y contenido del envase

El líquido está contenido en un frasco de vidrio transparente de 25 ml y con un tapón de plástico con seguridad para niños.

Para garantizar la administración correcta de RAVICTI, se pueden obtener en la farmacia jeringas para uso oral, con un tamaño y graduación adecuados para la dosis y compatibles con la pieza de inserción de la jeringa.

ORIGINAL

Pregúntele a su médico o farmacéutico qué tipo de jeringas necesita, según el volumen de dosis recetado.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.:

Elaborado por:

Unimedic AB

Storjordenvägen 2, SE-864 31 Matfors, Suecia.

Importado por:

Daxley Argentina S.A.

José Ingenieros 2489 Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Tel.: (011) 4790 -1581

Directora Técnica: Farmacéutica Magali Elisabeth Saenz.

Bajo licencia de:

Immedica Pharma AB

SE-113 29 Estocolmo, Suecia.

Fecha de la última revisión:

Magali Elisabeth
Saenz - Directora
Técnica Daxley
Argentina S.A., CUIL
N° 27-31.264.222-6,
M.N.18.135

Firmado digitalmente por
Magali Elisabeth Saenz -
Directora Técnica Daxley
Argentina S.A., CUIL N°
27-31.264.222-6, M.N.18.135
Fecha: 2022.12.21 15:57:20
-03'00'

Cristina
Szamrynskyj -
Apoderada Daxley
Argentina S.A., CUIL
N° 27-14.182.353-7

Firmado digitalmente por
Cristina Szamrynskyj -
Apoderada Daxley
Argentina S.A., CUIL N°
27-14.182.353-7
Fecha: 2022.12.21
15:58:33 -03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto

RAVICTI®
FENILBUTIRATO DE GLICEROL 1,1 g/ml
Líquido oral - Vía oral

Venta bajo receta

Industria Sueca

Daxley Argentina S.A.

FÓRMULA CUALI - CUANTITATIVA:

Cada ml de RAVICTI contiene:

Fenilbutirato de glicerol 1,1 g

Lo cual corresponde a una densidad de 1,1 g/ml. No contiene excipientes.

ACCION TERAPEUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo.

Código ATC: A16AX09.

INDICACIONES:

Terapia adyuvante en el tratamiento crónico de pacientes con trastornos del ciclo de la urea (TCU) como deficiencias de carbamoilfosfato-sintetasa I (CFS), ornitina carbamoiltransferasa (OTC), argininosuccinato-sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa I (ARG) y síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria de ornitina- translocasa (HHH]), que no se pueden tratar solamente con restricción de las proteínas alimentarias y/o suplementación de aminoácidos. Se debe emplear junto con restricción de las proteínas alimentarias y, en algunos casos, suplementos nutricionales (por ej., aminoácidos esenciales, arginina, citrulina o suplementos calóricos sin proteínas).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Fenilbutirato de glicerol es un medicamento de unión al nitrógeno. Se trata de un triglicérido que contiene 3 moléculas de AFB unidas a un esqueleto de glicerol.

Los TCU son deficiencias hereditarias de enzimas o transportadores necesarios para la síntesis de urea a partir de amoniaco (NH_3 , NH_4^+). La ausencia de estos transportadores o enzimas provoca la acumulación de niveles tóxicos de amoniaco en la sangre y en el cerebro de los pacientes afectados.

Fenilbutirato de glicerol es hidrolizado por las lipasas pancreáticas a AFB, que es convertido mediante oxidación beta a AFA, el metabolito activo del fenilbutirato de glicerol. En el hígado y riñones, el AFA se conjuga con glutamina (que contiene 2 moléculas de nitrógeno) por

acetilación para formar FAG, que se excreta por vía renal. Desde el punto de vista molar, la FAG, al igual que la urea, contiene 2 moles de nitrógeno y constituye un vehículo alternativo para la excreción del nitrógeno de desecho.

Efectos farmacodinámicos

Efectos farmacológicos

En el análisis agrupado de estudios en el que los pacientes cambiaron de fenilbutirato de sodio a fenilbutirato de glicerol, el AUC_{0-24h} de amoniaco fue de 774,11 y 991,19 [(micromol/l)·hora] durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol y fenilbutirato de sodio, respectivamente [n = 80; cociente de las medias geométricas 0,84; intervalos de confianza del 95% (0,740-0,949)].

Electrofisiología cardíaca

El efecto de dosis múltiples de fenilbutirato de glicerol de 13,2 g/día y 19,8 g/día (aproximadamente el 69% y el 104% de la dosis máxima diaria recomendada) sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y con control activo (moxifloxacino 400 mg), de cuatro grupos de tratamiento, en 57 sujetos sanos. El límite superior del IC unilateral del 95% del mayor QTc ajustado por placebo y corregido por el valor basal, sobre la base del método de corrección individual (QTci) con fenilbutirato de glicerol, fue inferior a 10 ms, lo que demuestra que el fenilbutirato de glicerol no tuvo efecto de prolongación del QT/QTc. La sensibilidad del análisis fue confirmada por la significativa prolongación del intervalo QTc con el control positivo, moxifloxacina.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos en pacientes adultos con TCU

Estudio cruzado ciego, de no inferioridad, con control activo de 4 semanas (estudio 1)

En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, con control activo (estudio 1) se compararon dosis equivalentes de fenilbutirato de glicerol y fenilbutirato de sodio, mediante la evaluación de la concentración venosa de amoniaco de 24 horas en pacientes con TCU, que habían recibido tratamiento con fenilbutirato de sodio antes de la inclusión para el control del TCU. Los pacientes debían tener un diagnóstico de TCU con deficiencias de CFS, OTC o ASS, confirmadas mediante pruebas enzimáticas, bioquímicas o genéticas. No debían tener ningún signo clínico de hiperamonemia en el momento de la inclusión y no se les permitió recibir medicamentos que aumentan la concentración de amoniaco (por ej., ácido valproico) o el catabolismo de las proteínas (por ej., corticoesteroides), o afectan significativamente la depuración renal (por ej., probenecid).

Fenilbutirato de glicerol no fue inferior a fenilbutirato de sodio con respecto al AUC de 24 horas del amoniaco. En este análisis fueron evaluados 44 pacientes. La media del AUC de 24 horas del amoniaco venoso durante la administración en equilibrio fue de 866 [(micromol/l)·hora] y 977 [(micromol/l)·hora] con fenilbutirato de glicerol y fenilbutirato de sodio, respectivamente [n = 44; cociente de medias geométricas 0,91; intervalo de confianza

del 95% (0,799-1,034)].

Al igual que con el amoniaco plasmático, la concentración de glutamina en sangre fue inferior durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol, en comparación con fenilbutirato de sodio, en cada grupo del estudio cruzado (descenso de $44,3 \pm 154,43$ micromol/l tras fenilbutirato de glicerol en comparación con fenilbutirato de sodio, $p = 0,064$; prueba t pareada; $p = 0,048$, prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

Estudio de extensión abierto no controlado en adultos

Se realizó un estudio a largo plazo (12 meses), abierto, o controlado (estudio 2) para evaluar mensualmente el control del amoniaco y las crisis hiperamonémicas durante un periodo de 12 meses. Un total de 51 pacientes adultos con deficiencias de CFS, OTC, ASS, ASL, ARG y HHH se inscribieron en el estudio y todos menos 6 habían pasado de fenilbutirato de sodio a dosis equivalentes de fenilbutirato de glicerol. Se supervisó mensualmente la concentración venosa de amoniaco. En el estudio 2, los valores medios del amoniaco venoso en ayunas en adultos estuvieron dentro de los límites normales durante el tratamiento a largo plazo con fenilbutirato de glicerol (intervalo: 6-30 micromol/l). De 51 pacientes adultos que participaron en el estudio 2, 7 pacientes (14%) notificaron un total de 10 crisis hiperamonémicas durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol, en comparación con los 9 (18%) que notificaron un total de 15 crisis en los 12 meses anteriores a la incorporación al estudio, mientras recibían tratamiento con fenilbutirato de sodio.

Población pediátrica

Estudios clínicos en pacientes pediátricos con TCU

La eficacia de fenilbutirato de glicerol en pacientes pediátricos de 2 meses a 17 años de edad con deficiencias de OTC, ASS, ASL y ARG se evaluó en 2 estudios de secuencia fija, abiertos, con cambio de tratamiento de fenilbutirato de sodio a dosis equivalente de fenilbutirato de glicerol (estudios 3 y 4). El estudio 3 duró 14 días y el estudio 4, 10 días.

Fenilbutirato de glicerol resultó no ser inferior a fenilbutirato de sodio con respecto al control del amoniaco en ambos estudios pediátricos. En el análisis conjunto de los estudios a corto plazo en la población pediátrica (estudios 3 y 4), el amoniaco en plasma fue significativamente menor después de cambiar a fenilbutirato de glicerol; el AUC_{0-24h} del amoniaco fue de 626,79 y 871,72 [(micromol/l)·horas] durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol y fenilbutirato de sodio, respectivamente [$n = 26$, cociente de medias geométricas 0,79; intervalo de confianza del 95% (0,647-0,955)].

La media de la concentración de glutamina en sangre también fue no significativamente inferior después del tratamiento con fenilbutirato de glicerol en comparación con fenilbutirato de sodio, en $-45,2 \pm 142,94$ micromol/l ($p = 0,135$, prueba t pareada; $p = 0,114$, prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

Estudios de extensión abiertos no controlados en pacientes pediátricos

Se realizaron estudios a largo plazo (12 meses), abiertos, no controlados, para evaluar mensualmente el control del amoniaco y las crisis hiperamonémicas durante un periodo de 12 meses en tres estudios (estudio 2, que también incluyó a adultos, y estudios de extensión 3 y 4). Un total de 49 menores de 2 meses a 17 años de edad con deficiencias de OTC, ASS, ASL y ARG fueron incluidos, y todos menos 1 habían pasado de fenilbutirato de sodio a fenilbutirato de glicerol. Los valores medios de amoniaco venoso en ayunas estuvieron dentro de los límites normales durante el tratamiento a largo plazo con fenilbutirato de glicerol (intervalo: 17-25 micromol/l). De los 49 pacientes pediátricos que participaron en estos estudios de extensión, 12 (25%) notificaron un total de 17 crisis hiperamonémicas durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol, en comparación con 38 crisis en 21 pacientes (43%) en los 12 meses anteriores a la incorporación al estudio, mientras recibían tratamiento con fenilbutirato de sodio.

Se realizó un estudio abierto a largo plazo (estudio 5) para evaluar el control del amoniaco en pacientes pediátricos con TCU. En el estudio se incluyó a un total de 45 pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con TCU que habían completado el estudio 2 y las extensiones de seguridad de los estudios 3 y 4. La duración de la participación en el estudio varió entre 0,2 a 5,9 años. Se vigilaron los niveles de amoniaco venoso como mínimo cada 6 meses. Los valores medios de amoniaco venoso en pacientes pediátricos en el estudio 5 estuvieron dentro de los límites normales durante el tratamiento a largo plazo (24 meses) con fenilbutirato de glicerol (intervalo: 15-25 micromol/l). De los 45 pacientes pediátricos que participaron en el tratamiento abierto con fenilbutirato de glicerol, 11 pacientes (24%) notificaron un total de 22 crisis de hiperamonemia.

En un estudio clínico adicional a largo plazo (24 meses), no controlado y abierto, se evaluó la seguridad de RAVICTI en 16 pacientes con TCU menores de 2 meses y en 10 pacientes pediátricos con TCU de entre 2 meses y menos de 2 años de edad.

Estudio en niños menores de 2 meses

Dieciséis pacientes con TCU de edad inferior a 2 meses participaron en un estudio a largo plazo (24 meses), no controlado y abierto, de los cuales 10 pacientes cambiaron de fenilbutirato de sodio a RAVICTI. Tres pacientes no habían recibido tratamiento previo y a otros 3 pacientes adicionales se les estaba retirando gradualmente el benzoato de sodio intravenoso y el fenilacetato de sodio al iniciarse RAVICTI. Todos los pacientes pasaron con éxito a RAVICTI en 3 días, definiéndose la transición con éxito como la ausencia de signos y síntomas de hiperamonemia y un valor de amoniaco venoso inferior a 100 micromol/l. Los valores medios normalizados de amoniaco venoso en los pacientes pediátricos menores de 2 meses se encontraban dentro de los límites de la normalidad durante el tratamiento a largo plazo con fenilbutirato de glicerol (intervalo: 35 a 94 micromol/l).

Se notificó hiperamonemia en 5 sujetos (50%) de edad inferior a 1 mes (en todos los casos grave pero no mortal) y en un sujeto (16,7%) de edad comprendida entre 1 y 2 meses (no grave), lo cual concuerda con otros tipos de enfermedades más graves diagnosticadas en el periodo neonatal. En 4 de los 5 sujetos menores de 1 mes, los posibles factores de riesgo

incluyeron precipitantes infecciosos, crisis de hiperamonemia al inicio y omisión de dosis. Para los otros 2 sujetos (uno de edad menor a 1 mes y uno de edad comprendida entre 1 y 2 meses) no se notificó ningún desencadenante ni dosis omitida. Se realizó un ajuste de la dosis en 3 sujetos menores de 1 mes.

Estudio en niños entre 2 meses y menores de 2 años

Diez pacientes pediátricos con TCU de edad entre 2 meses y menos de 2 años participaron en un estudio a largo plazo (24 meses), no controlado y abierto, de los cuales 6 pacientes cambiaron de fenilbutirato de sodio a RAVICTI y 1 paciente cambió de fenilbutirato de sodio y benzoato de sodio a RAVICTI. Dos pacientes no habían recibido tratamiento previo y a un paciente adicional se le estaba retirando gradualmente el benzoato de sodio intravenoso y el fenilacetato de sodio al iniciarse RAVICTI.

Nueve pacientes pasaron con éxito a RAVICTI en 4 días, a los que siguieron 3 días de observación, durante 7 días en total, definiéndose la transición con éxito como la ausencia de signos y síntomas de hiperamonemia y un valor de amoniaco venoso inferior a 100 micromol/l. Un paciente adicional desarrolló hiperamonemia en el día 3 de la dosificación y experimentó complicaciones quirúrgicas (perforación intestinal y peritonitis) después de la colocación de una sonda yeyunal en el día 4. Este paciente desarrolló una crisis de hiperamonemia en el día 6 y posteriormente murió de sepsis por peritonitis no relacionada con el fármaco. Aunque dos pacientes tuvieron unos valores de amoniaco el día 7 de 150 micromol/l y 111 micromol/l respectivamente, ninguno presentó signos o síntomas asociados de hiperamonemia.

Tres pacientes comunicaron un total de 7 crisis de hiperamonemia, definidas como la presentación de signos y síntomas compatibles con una hiperamonemia (como vómitos frecuentes, náuseas, cefalea, letargia, irritabilidad, combatividad y/o somnolencia) asociados a unos niveles elevados de amoniaco venoso y que requirieron intervención médica. Las crisis de hiperamonemia se precipitaban o bien por vómitos, infección de las vías respiratorias superiores, gastroenteritis o disminución de la ingesta calórica, o bien no se observaba un acontecimiento precipitante identificable (3 acontecimientos).

Hubo un paciente adicional que presentó un nivel de amoniaco venoso que superó los 100 micromol/l pero que no fue asociado con una crisis de hiperamonemia.

Las RAM se resumen en la sección de "*Reacciones Adversas*".

La reversión del deterioro neurológico preexistente es improbable después del tratamiento y el deterioro neurológico puede continuar en algunos pacientes.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La vía de administración es ORAL.

En los casos que el paciente no pudiera tragar se puede usar la sonda nasogástrica.

RAVICTI debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de los TCU.

Posología

RAVICTI se debe usar con restricción de proteínas en la dieta y a veces con suplementos alimentarios (por ej., aminoácidos esenciales, arginina, citrulina, suplementos calóricos sin proteínas) dependiendo del consumo proteico alimentario diario que se necesita para fomentar el crecimiento y el desarrollo.

La dosis diaria se debe ajustar individualmente en función de la tolerancia del paciente a las proteínas y al consumo proteico alimentario diario que necesite.

Se podría necesitar tratamiento con RAVICTI de por vida a menos que se opte por un trasplante de hígado ortotópico.

Pacientes pediátricos y adultos

Las dosis recomendadas para los pacientes que no han recibido previamente ácido fenilbutírico y para los pacientes que cambian de fenilbutirato de sodio o de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio inyectable a RAVICTI son diferentes.

La dosis diaria total recomendada de RAVICTI se basa en el área de la superficie corporal y oscila entre 4,5 ml/m²/día a 11,2 ml/m²/día (5,3 g/m²/día a 12,4 g/m²/día) y se debe tener en cuenta lo siguiente:

La dosis diaria total se debe dividir en cantidades equivalentes y administrar con cada comida o toma (por ej., de tres a seis veces al día). Cada dosis se debe redondear hacia arriba al 0,1 ml más próximo en los pacientes menores de 2 años y al 0,5 ml más próximo en los pacientes de 2 años de edad o mayores.

Dosis inicial recomendada en pacientes que no han recibido previamente fenilbutirato

- 8,5 ml/m²/día (9,4 g/m²/día) en pacientes con una superficie corporal (SC) < 1,3 m²
- 7 ml/m²/día (8 g/m²/día) en pacientes con una SC ≥ 1,3 m²

Dosis inicial en pacientes que cambian de fenilbutirato de sodio a RAVICTI

Los pacientes que cambian de fenilbutirato de sodio a RAVICTI deben recibir la dosis de RAVICTI que contenga la misma cantidad de ácido fenilbutírico. La conversión es la siguiente:

- *Dosis diaria total de RAVICTI (ml)* = dosis diaria total de fenilbutirato de sodio en comprimidos (g) × 0,86
- *Dosis diaria total de RAVICTI (ml)* = dosis diaria total de fenilbutirato de sodio en polvo (g) × 0,81

Dosis inicial en pacientes que cambian de fenilacetato de sodio/ benzoato de sodio inyectable a RAVICTI

Una vez estables, con el amoniaco controlado, los pacientes que cambian de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio inyectable a RAVICTI deben recibir una dosis de RAVICTI en el extremo superior del intervalo de tratamiento (11,2 ml/m²/día), con análisis del amoniaco

plasmático para guiar la dosificación posterior.

El esquema posológico diario recomendado de 8,5 ml/m²/día a 11,2 ml/m²/día durante un periodo de hasta 24 horas para los pacientes estabilizados ya sin hiperamonemia es el siguiente:

- *Paso 1:* 100% de la dosis de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y el 50% de la dosis de RAVICTI durante 4 a 8 horas;
- *Paso 2:* 50% de la dosis de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y el 100% de la dosis de RAVICTI durante 4 a 8 horas;
- *Paso 3:* interrupción del fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y dosis completa de RAVICTI continuando según el esquema de alimentación durante 4 a 8 horas.

En cuanto a los datos sobre propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas en este grupo etario, ver las secciones de *Efectos farmacodinámicos* y de *Farmacocinética*.

Ajuste y supervisión de la dosis en adultos y pacientes pediátricos:

La dosis diaria se debe ajustar de forma individual de acuerdo con la capacidad estimada de síntesis de urea del paciente (si la tuviera), la tolerancia a las proteínas y el consumo diario de proteínas alimentarias necesario para promover el crecimiento y desarrollo. Las proteínas alimentarias son aproximadamente un 16% de nitrógeno en peso. Dado que aproximadamente el 47% del nitrógeno obtenido a través de la alimentación se excreta como producto de desecho y alrededor del 70% de una dosis administrada de ácido 4-fenilbutírico (AFB) será convertido a fenilacetilglutamina urinaria (FAG-U), una dosis inicial estimada de fenilbutirato de glicerol durante un periodo de 24 horas es 0,6 ml de fenilbutirato de glicerol por gramo de proteína alimentaria consumida por cada periodo de 24 horas, suponiendo que todo el nitrógeno de desecho será cubierto por fenilbutirato de glicerol y excretado en forma de fenilacetilglutamina (FAG).

Ajuste basado en el amoniaco plasmático

La dosis de fenilbutirato de glicerol se debe ajustar para producir una concentración plasmática de amoniaco en ayunas que sea inferior a la mitad del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes de 6 años en adelante. En lactantes y niños de corta edad (generalmente menores de 6 años), en los que la obtención del amoniaco en ayunas es problemática debido a las frecuentes tomas o comidas, se debe mantener el valor del primer amoniaco de la mañana por debajo del LSN.

Ajuste basado en la fenilacetilglutamina urinaria

Las determinaciones de la FAG-U se pueden emplear como ayuda para orientar el ajuste de la dosis de fenilbutirato de glicerol y evaluar el cumplimiento terapéutico. Cada gramo de FAG-U excretado a lo largo de 24 horas cubre el nitrógeno de desecho generado a partir de 1,4 g de proteínas alimentarias. Si la excreción de FAG-U es insuficiente para cubrir el consumo diario de proteínas alimentarias y el amoniaco en ayunas es superior a la mitad del LSN recomendado, la dosis de fenilbutirato de glicerol se debe ajustar al alza. Para el ajuste de la

dosis se debe tener en cuenta la cantidad de proteínas alimentarias que no ha sido cubierta, según indique la concentración de FAG-U a lo largo de 24 horas, y la dosis calculada de fenilbutirato de glicerol necesaria por gramo de proteína alimentaria consumida.

Las concentraciones de FAG-U en una prueba rápida que sean inferiores a las siguientes pueden indicar una administración inapropiada del medicamento y/o falta de cumplimiento terapéutico:

- 9000 microgramos (μg)/ml en pacientes menores de 2 años
- 7000 microgramos (μg)/ml en pacientes de edad ≥ 2 años con una SC $\leq 1,3$
- 5000 microgramos (μg)/ml en pacientes de edad ≥ 2 años con una SC $> 1,3$

Si las concentraciones de FAG-U en una prueba rápida caen por debajo de estos valores, se debe evaluar el cumplimiento terapéutico y/o la efectividad de la administración del medicamento (por ej., mediante sonda nasogástrica) y considerar la posibilidad de aumentar la dosis de fenilbutirato de glicerol en pacientes que cumplan con el tratamiento, a fin de alcanzar un control óptimo del amoniaco (dentro del intervalo normal en pacientes menores de 2 años e inferior a la mitad del LSN en pacientes mayores en ayunas).

Ajuste basado en el fenilacetato y la fenilacetilglutamina plasmáticos

Los síntomas como vómitos, náuseas, cefalea, somnolencia, confusión o letargo, en ausencia de un valor elevado de amoniaco o una enfermedad intercurrente, pueden ser signos de toxicidad por ácido fenilacético (AFA; ver sección “Advertencias” y “Precauciones”, Toxicidad por AFA). Por tanto, es posible que la determinación de la concentración plasmática de AFA y FAG sea útil para orientar la dosis. Se ha observado que, por lo general, el cociente AFA/FAG en plasma (ambos medidos en $\mu\text{g}/\text{ml}$) es inferior a 1 en pacientes sin acumulación de AFA. En pacientes con un cociente AFA/FAG superior a 2,5, es posible que un incremento adicional de la dosis de fenilbutirato de glicerol no aumente la formación de FAG, aunque la concentración plasmática de AFA sea mayor, debido a la saturación de la reacción de conjugación. En tales casos, el incremento de la frecuencia de administración puede resultar en una menor concentración plasmática de AFA y un menor cociente AFA/FAG. Se deben supervisar estrechamente las concentraciones de amoniaco cuando se modifique la dosis de fenilbutirato de glicerol.

Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) y CITRIN (citrulinemia tipo 2)

No se han establecido la seguridad y eficacia de RAVICTI para el tratamiento de pacientes con deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) y CITRIN (citrulinemia tipo 2).

Población pediátrica

La posología es la misma en los pacientes adultos y pediátricos.

Dosis omitida

Cualquier dosis olvidada debe tomarse tan pronto como sea detectada. Pero si la siguiente dosis programada está prevista en el plazo de dos horas en el caso de los adultos y de 30

minutos en el de los niños, se debe omitir la dosis olvidada y reanudar la pauta posológica habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años en adelante)

Los estudios clínicos de RAVICTI no han incluido un número suficiente de pacientes de edad ≥ 65 años para determinar si responden de forma distinta a los pacientes de menor edad. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe hacer con cautela, habitualmente comenzando en el extremo inferior del intervalo de la dosis, que refleja la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades u otros tratamientos farmacológicos concomitantes.

Insuficiencia hepática

Dado que la conversión de AFA a FAG ocurre en el hígado, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden tener una menor capacidad de conversión y presentar una mayor concentración de AFA y un mayor cociente AFA/FAG en plasma. Por tanto, la dosis para adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo de la dosis recomendado (4,5 ml/m²/día) y mantener al mínimo necesario para controlar la concentración de amoniaco del paciente. Un cociente AFA/FAG en plasma superior a 2,5 puede indicar una saturación de la capacidad de conversión de AFA a FAG y la necesidad de reducir la dosis y/o incrementar la frecuencia de administración. El cociente AFA/FAG en plasma puede ser útil para supervisar la posología (ver sección “*Farmacocinética*”).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con TCU e insuficiencia renal; se desconoce la seguridad de fenilbutirato de glicerol en pacientes con insuficiencia renal. RAVICTI se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal grave. De ser posible, se debe iniciar y mantener la dosis de dichos pacientes al mínimo necesario para controlar la concentración de amoniaco en sangre.

Modo de administración

La vía de administración es ORAL.

En los casos que el paciente no pudiera tragar se puede usar la sonda nasogástrica.

RAVICTI se debe tomar con las comidas y administrar directamente por vía oral mediante una jeringa para uso oral. No se debe añadir este medicamento a un gran volumen de otro líquido y mezclarlo con este, porque el fenilbutirato de glicerol es más pesado que el agua y esto podría resultar en una administración incompleta. Se han realizado estudios de compatibilidad (ver sección “*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*”). RAVICTI se puede añadir a una pequeña cantidad de puré de manzana, ketchup o puré de calabaza y se

debe usar en un plazo de 2 horas cuando se conserva a temperatura ambiente (25 °C). El medicamento se puede mezclar con las fórmulas médicas (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree y Citrulline) y utilizar en un plazo de 2 horas cuando se conserva a 25 °C, o hasta 24 horas refrigerado.

Es preciso advertir a los pacientes de que pueden obtener en la farmacia las jeringas para uso oral compatibles con la pieza de inserción de la jeringa integrada en el frasco del tamaño adecuado para el volumen de administración prescrito (ver sección "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*").

El frasco de RAVICTI se debe abrir ejerciendo presión en el tapón y girándolo hacia la izquierda. El extremo de la jeringa para uso oral se debe situar en el interior de la pieza de inserción de la jeringa y el frasco se debe poner hacia abajo manteniendo todavía introducida la jeringa. La jeringa se debe llenar tirando del émbolo hacia atrás hasta que se llene con la cantidad necesaria del medicamento. Se debe dar un golpecito en la jeringa para eliminar las burbujas de aire, asegurándose de haberla llenado con la cantidad correcta de líquido. El líquido se puede ingerir de la jeringa o la jeringa se puede acoplar a un tubo de gastrostomía o nasogástrico. Se debe emplear la misma jeringa para uso oral para todas las dosis tomadas cada día. Es importante asegurarse de que la jeringa oral se mantenga limpia y seca entre los intervalos de administración. La jeringa **NO** se debe enjuagar entre dosis diarias, ya que la presencia de agua provoca la degradación del fenilbutirato de glicerol. El frasco se debe cerrar firmemente después del uso. Tras la última dosis del día, se debe desechar la jeringa.

RAVICTI se puede administrar también mediante tubo de silicona de grado médico para gastrostomía o nasogástrico para los pacientes que no puedan tomar el medicamento por la boca.

Para más información sobre la forma de administración y los estudios de compatibilidad/estabilidad en uso, ver sección "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*".

Preparación para la administración mediante sonda nasogástrica o tubo de gastrostomía

Los estudios *in vitro* para evaluar la recuperación porcentual de la dosis total administrada mediante sondas nasogástricas, nasoyeyunales o tubo de gastrostomía mostraron que el porcentaje de la dosis recuperada fue > 99% con dosis \geq 1 ml y de 70% con una dosis de 0,5 ml. Los pacientes que puedan tragar líquidos deben tomar RAVICTI por vía oral, incluso aquellos que tengan una sonda nasogástrica y/o tubo de gastrostomía. No obstante, si los pacientes no pueden tragar líquidos, se puede utilizar una sonda nasogástrica y/o tubo de gastrostomía para administrar RAVICTI de la siguiente manera:

- Se debe utilizar una jeringa para uso oral para extraer la dosis prescrita de RAVICTI del frasco.
- A continuación, la punta de la jeringa oral se debe colocar en el extremo de la sonda nasogástrica/ tubo de gastrostomía.

- Para administrar RAVICTI haciéndolo pasar al interior del tubo, se debe usar el émbolo de la jeringa.
- Se deben emplear 10 ml de agua o fórmula médica para enjuagar una vez y se debe dejar que el líquido drene tras la administración.

No se recomienda administrar una dosis de 0,5 ml o menor con sondas nasogástricas, nasoyeyunales o tubo de gastrostomía debido a la baja recuperación del fármaco en la administración.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al fenilbutirato de glicerol.
- Tratamiento de la hiperamonemia aguda.

ADVERTENCIAS:

Incluso aunque estén recibiendo tratamiento con fenilbutirato de glicerol, una proporción de pacientes puede padecer hiperamonemia aguda, incluida encefalopatía hiperamonémica.

Reducción de la absorción de fenilbutirato en la insuficiencia pancreática o malabsorción intestinal

Las enzimas pancreáticas exocrinas hidrolizan fenilbutirato de glicerol en el intestino delgado y separan el compuesto activo, fenilbutirato, del glicerol. Este proceso permite que el fenilbutirato sea absorbido hacia la circulación. La insuficiencia o ausencia de enzimas pancreáticas o las enfermedades intestinales que provocan una malabsorción de lípidos pueden hacer que la digestión de fenilbutirato de glicerol y/o la absorción de fenilbutirato sea menor, o nula, y se reduzca el control del amoniaco plasmático. Se debe supervisar estrechamente la concentración de amoniaco en pacientes con insuficiencia pancreática o malabsorción intestinal.

Neurotoxicidad

Se han notificado manifestaciones clínicas indicativas de neurotoxicidad (por ej., náuseas, vómitos, somnolencia), asociadas a concentraciones de fenilacetato comprendidas entre 499 y 1285 µg/ml, en pacientes con cáncer que recibieron AFA por vía intravenosa. Aunque estas manifestaciones no se han observado en ensayos clínicos en pacientes con TCU, se debe sospechar la presencia de concentraciones elevadas de AFA en pacientes (especialmente en niños menores de 2 meses) con somnolencia, confusión, náuseas y letargo idiopáticos que presenten valores de amoniaco normales o bajos.

Si hay síntomas como vómitos, náuseas, cefalea, somnolencia, confusión o letargo en ausencia de valores elevados de amoniaco u otras enfermedades intercurrentes, se debe medir el AFA y el cociente AFA/FAG plasmáticos, si la concentración de AFA excede los 500 µg/ml y el cociente AFA/FAG en plasma es superior a 2,5, se debe considerar la reducción de la dosis de fenilbutirato de glicerol o el incremento de la frecuencia de administración.

Supervisión y análisis de laboratorio

La dosis diaria se debe ajustar de forma individual de acuerdo con la capacidad estimada de síntesis de urea del paciente, si la tuviera, la tolerancia a las proteínas y el consumo diario de proteínas alimentarias necesario para promover el crecimiento y desarrollo. Quizá sean necesarias las formulaciones suplementarias de aminoácidos para mantener los aminoácidos esenciales y ramificados dentro del intervalo normal. El ajuste adicional se puede basar en la determinación del amoniaco plasmático, la glutamina y la FAG-U y/o el AFA y la FAG plasmáticos, así como el cociente AFA/FAG en plasma (ver sección "*Posología/dosificación - Modo de administración*").

Potencial de otros medicamentos de afectar al amoniaco

Corticoesteroides

El uso de corticoesteroides puede causar la degradación de las proteínas del organismo e incrementar la concentración de amoniaco. Se debe supervisar estrechamente la concentración de amoniaco cuando se utilicen corticoesteroides y fenilbutirato de glicerol de forma concomitante.

Ácido valproico y haloperidol

Ácido valproico y haloperidol pueden inducir hiperamonemia. Se debe supervisar estrechamente la concentración de amoniaco cuando el uso de ácido valproico o haloperidol sea necesario en pacientes con TCU.

Probenecid

Probenecid puede inhibir la excreción renal de metabolitos de fenilbutirato de glicerol, como la FAG.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces (ver sección "*Fertilidad, embarazo y lactancia*").

Embarazo

No debe utilizarse RAVICTI durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fenilbutirato de glicerol, ver sección "*Fertilidad, embarazo y lactancia*".

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe proceder con cautela cuando se empleen de forma concomitante medicamentos que inhiben la lipasa, ya que fenilbutirato de glicerol es hidrolizado por las lipasas digestivas a ácido fenilbutírico y glicerol. Puede estar asociado a un mayor riesgo de interacciones farmacológicas con inhibidores de la lipasa y la lipasa contenida en los tratamientos de reposición de enzimas pancreáticas.

No se puede descartar un posible efecto sobre la isoenzima CYP2D6 y se recomienda

precaución en pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de la CYP2D6.

Se ha mostrado que fenilbutirato de glicerol y/o sus metabolitos, AFA y AFB son inductores débiles de la enzima CYP3A4 *in vivo*. La exposición *in vivo* a fenilbutirato de glicerol redujo la exposición sistémica a midazolam en un 32% aproximadamente y aumentó la exposición a su metabolito 1-hidroxi, lo que sugiere que la administración en estado estacionario de fenilbutirato de glicerol induce la CYP3A4. El potencial de interacción de fenilbutirato de glicerol, como inductor de la CYP3A4, y los productos metabolizados principalmente por la vía de la CYP3A4 es posible. Por tanto, tras la administración concomitante con fenilbutirato de glicerol, los efectos terapéuticos y/o la concentración de metabolitos de los medicamentos (incluidos algunos anticonceptivos orales que son sustratos de esta enzima) se pueden ver reducidos y no se pueden garantizar sus efectos completos.

Otros medicamentos como corticoesteroides, ácido valproico, haloperidol y probenecid pueden tener potencial para afectar a la concentración de amoniaco, ver sección "*Advertencias*".

Se han estudiado los efectos del fenilbutirato de glicerol sobre la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y la posibilidad de interacción con celecoxib en humanos sin ninguna evidencia de interacción observada.

Los efectos de fenilbutirato de glicerol sobre otras isoenzimas del CYP no se han estudiado en seres humanos y no se pueden descartar.

Los estudios de compatibilidad han demostrado la estabilidad en uso física y química de fenilbutirato de glicerol con los siguientes alimentos y suplementos nutricionales: puré de manzana, ketchup, puré de calabaza y cinco fórmulas médicas (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree y Citrulline) consumidas habitualmente por pacientes con TCU (ver sección "*Posología/Dosificación - Modo de administración*").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en varones y mujeres

El uso de RAVICTI en mujeres en edad fértil debe ir acompañado del uso de anticonceptivos eficaces (ver sección "*Advertencias*").

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección "*Datos preclínicos sobre seguridad*"). Hay datos limitados relativos al uso de fenilbutirato de glicerol en mujeres embarazadas.

No debe utilizarse RAVICTI durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fenilbutirato de glicerol, ver sección "*Advertencias*".

Lactancia

Se desconoce si fenilbutirato de glicerol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con fenilbutirato de glicerol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Fenilbutirato de glicerol no tuvo efectos sobre la fertilidad ni la función reproductiva en ratas macho y hembra (ver sección “*Datos preclínicos sobre seguridad*”). No hay datos sobre la fertilidad en seres humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de RAVICTI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que el tratamiento con fenilbutirato de glicerol podría provocar mareo o cefaleas (ver sección “*Reacciones adversas*”). Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas mientras tengan estas reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basó en la exposición de 114 pacientes con TCU (65 adultos y 49 menores de edad entre 2 meses y 17 años) con deficiencias de CFS, OTC, ASS, ASL, ARG o HHH, en 4 estudios clínicos a corto plazo y 3 a largo plazo, en los que 90 pacientes completaron 12 meses de duración (mediana de la exposición = 51 semanas).

Al inicio del tratamiento, se pueden producir dolor abdominal, náuseas, diarrea y/o cefalea; estas reacciones suelen desaparecer a los pocos días, aunque se continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (> 5%) notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con fenilbutirato de glicerol fueron diarrea, flatulencia y cefalea (8,8% cada una); disminución del apetito (7,0%), vómitos (6,1%); y fatiga, náuseas y olor cutáneo anormal (5,3% cada una).

Se han evaluado reacciones adversas adicionales en un estudio clínico que incluyó 16 pacientes con TCU de edad inferior a 2 meses. La mediana de la exposición fue de 10 meses (intervalo de 2 a 20 meses).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas, según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Cualquier reacción adversa notificada en un paciente cumplió el criterio de “poco frecuente”. Debido a la infrecuencia de la población con TCU y al reducido tamaño de la base de datos de

ORIGINAL

la población de seguridad del medicamento (N = 114), la frecuencia de las reacciones adversas “raras” y “muy raras” es de “frecuencia no conocida”.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

ORIGINAL

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección viral gastrointestinal
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito, aumento del apetito
	Poco frecuentes	Hipoalbuminemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Aversión a los alimentos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea, temblores
	Poco frecuentes	Disgeusia, letargo, parestesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia, trastornos del habla, estado confusional, estado depresivo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arritmia ventricular
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disfonía, epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Flatulencia, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, molestias bucales, arcadas
	Poco frecuentes	Molestias abdominales, heces anormales, xerostomía, eructos, tenesmo rectal, dolor en la parte superior del abdomen y/o dolor en la parte inferior del abdomen, defecación dolorosa, esteatorrea, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Dolor de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Olor cutáneo anormal, acné
	Poco frecuentes	Alopecia, hiperhidrosis, exantema pruriginoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda, artritis, espasmos musculares, dolor en las extremidades, fascitis plantar
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Dolor vesical

ORIGINAL

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Metrorragia
	Poco frecuentes	Amenorrea, menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, edema periférico
	Poco frecuentes	Hambre, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, incremento del desequilibrio aniónico, disminución del recuento de linfocitos, descenso de la vitamina D
	Poco frecuentes	Aumento del potasio y los triglicéridos en sangre, anomalías en el electrocardiograma, incremento de las lipoproteínas de baja densidad, prolongación del tiempo de protrombina, aumento del recuento de leucocitos, aumento de peso, pérdida de peso

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas en más pacientes pediátricos que adultos durante el tratamiento a largo plazo con fenilbutirato de glicerol fueron dolor en la parte superior del abdomen [3 de 49 pacientes pediátricos (6,1%) frente a 1 de 51 adultos (2,0%)] e incremento del desequilibrio aniónico [2 de 49 pacientes pediátricos (4,1%) frente a 0 de 51 adultos (0%)].

En un estudio clínico adicional a largo plazo (24 meses), no controlado y abierto, se evaluó la seguridad de RAVICTI en 16 pacientes con TCU menores de 2 meses y en 10 pacientes pediátricos con TCU de entre 2 meses y menos de 2 años de edad. La mediana de la exposición fue de 10 meses (intervalo de 2-20 meses) y de 9 meses (intervalo de 0,2-20,3 meses) en el grupo de entre 2 meses y menos de 2 años de edad. A continuación, se resumen las reacciones adversas al medicamento.

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en pacientes menores de 2 meses

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	Total (N = 16)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2 (12,5%)
Anemia	1 (6,3%)
Trombocitosis	1 (6,3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (6,3%)
Hipofagia	1 (6,3%)
Trastornos gastrointestinales	3 (18,8%)
Diarrea	2 (12,5%)
Estreñimiento	1 (6,3%)
Flatulencia	1 (6,3%)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1 (6,3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3 (18,8%)
Exantema	3 (18,8%)
Exploraciones complementarias	4 (25%)
Disminución del nivel de aminoácidos	1 (6,3%)
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	1 (6,3%)
Aumento de las enzimas hepáticas	1 (6,3%)
Aumento de las transaminasas	1 (6,3%)

Tabla 3. Lista de reacciones adversas en pacientes de entre 2 meses y menos de 2 años

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	Total (N = 10)
Trastornos gastrointestinales	2 (20%)
Estreñimiento	1 (10%)
Diarrea	1 (10%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2 (20%)
Eczema	1 (10%)
Estrías en las uñas	1 (10%)
Exantema	1 (10%)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

RAVICTI es un profármaco del AFB. Con la ingestión, el AFB es liberado del esqueleto de glicerol en el tubo digestivo por las lipasas pancreáticas. El AFB derivado del fenilbutirato de glicerol es posteriormente convertido mediante β -oxidación en AFA.

En adultos sanos en ayunas que recibieron una dosis única oral de 2,9 ml/m² de fenilbutirato de glicerol, las concentraciones plasmáticas máximas de AFB, AFA y FAG se alcanzaron a las 2 h, 4 h y 4 h, respectivamente. Con la administración de una dosis única de fenilbutirato de

glicerol, las concentraciones plasmáticas de AFB fueron cuantificables en 15 de 22 participantes en el primer punto temporal de toma de muestra posterior a la dosis (0,25 h). La media de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de AFB, AFA y FAG fue de 37,0 microgramos/ml, 14,9 microgramos/ml y 30,2 microgramos/ml, respectivamente. En sujetos sanos, no se detectó fenilbutirato de glicerol intacto en el plasma.

En sujetos sanos, la exposición sistémica a AFB, AFA y FAG aumentó de forma dependiente de la dosis. Después de la administración de 4 ml de fenilbutirato de glicerol durante 3 días [3 veces al día (3 v/d)], la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fue de 66 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 930 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para AFB y 28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 942 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para AFA, respectivamente. En el mismo estudio, después de la administración de 6 ml de fenilbutirato de glicerol durante 3 días (3 v/d), la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fue de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 1400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para AFB y 65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 2064 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para AFA, respectivamente.

En pacientes adultos con TCU que recibieron dosis múltiples de fenilbutirato de glicerol, las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x, ss}$) de AFB, AFA y FAG se alcanzaron a las 8 h, 12 h y 10 h, respectivamente, tras la primera dosis del día. En pacientes con TCU, no fue detectable fenilbutirato de glicerol intacto en plasma.

La elaboración de modelos de farmacocinética poblacional y las simulaciones de administración sugieren que el AFB pasa a la circulación un 70-75% más despacio cuando se administra por vía oral como fenilbutirato de glicerol, en comparación con fenilbutirato de sodio, e indica además que la superficie corporal es la covariable más significativa para explicar la variabilidad de la depuración del AFA.

Distribución

In vitro, el grado de unión a proteínas plasmáticas humanas de los metabolitos marcados con ^{14}C fue del 80,6% al 98,0% en el caso del AFB (más de 1-250 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y del 37,1% al 65,6% en el caso del AFA (más de 5-500 $\mu\text{g}/\text{ml}$). La unión a proteínas de la FAG fue del 7% al 12% y no se detectaron efectos de la concentración.

Biotransformación

Tras la administración oral, las lipasas pancreáticas hidrolizan fenilbutirato de glicerol y liberan AFB. El AFB es β -oxidado a AFA, que es conjugado con glutamina en el hígado y los riñones por la enzima fenilacetil-CoA: L-glutamina- N-acetiltransferasa para formar FAG. A continuación, la FAG es eliminada a través de la orina.

Los aumentos del cociente AFA/FAG en plasma con el aumento de la dosis y del grado de intensidad de la insuficiencia hepática sugieren una saturación de la conjugación del AFA y la glutamina para formar FAG.

En sujetos sanos, tras la administración de 4 ml, 6 ml y 9 ml 3 veces al día durante 3 días, el cociente de la media del $\text{AUC}_{0-23\text{h}}$ de AFA/FAG fue de 1, 1,25, y 1,6, respectivamente. En un estudio aparte en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh B y C), los cocientes de los

valores medios de AFA/FAG en todos los pacientes que recibieron 6 ml y 9 ml dos veces al día estuvieron comprendidos entre 0,96 y 1,28, y los de los pacientes que recibieron 9 ml dos veces al día, entre 1,18 y 3,19.

En estudios *in vitro*, la actividad específica de las lipasas sobre fenilbutirato de glicerol se observó en el siguiente orden decreciente: lipasa de triglicéridos del páncreas, lipasa de ésteres carboxílicos y proteína 2 relacionada con la lipasa pancreática. Además, fenilbutirato de glicerol fue hidrolizado *in vitro* por esterasas en el plasma humano. En estos estudios *in vitro*, una desaparición completa de fenilbutirato de glicerol no produjo AFB equivalente molar, lo que es indicativo de la formación de metabolitos mono- o bis-éster. Sin embargo, la formación de mono- o bis-ésteres no se ha estudiado en seres humanos.

Eliminación

La media (DT) porcentual de AFB administrado eliminado en forma de FAG fue aproximadamente del 68,9% (17,2) en adultos y del 66,4% (23,9) en pacientes pediátricos con TCU, en el estado estacionario. AFA y AFB representaron metabolitos urinarios escasos; cada uno supuso menos del 1% de la dosis administrada de AFB.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En un estudio en pacientes con cirrosis clínicamente descompensada y encefalopatía hepática (Child- Pugh B y C), la media de la $C_{m\acute{a}x}$ de AFA fue de 144 $\mu\text{g/ml}$ (intervalo: 14-358 $\mu\text{g/ml}$) tras la administración diaria de 6 ml de fenilbutirato de glicerol dos veces al día, mientras que la media de la $C_{m\acute{a}x}$ de AFA fue de 292 $\mu\text{g/ml}$ (intervalo: 57-655 $\mu\text{g/ml}$) tras la administración diaria de 9 ml de fenilbutirato de glicerol dos veces al día. El cociente de los valores medios de AFA/FAG en los pacientes que recibieron 9 ml dos veces al día fue de 0,96 a 1,28, y el de los pacientes que recibieron 9 ml dos veces al día, de 1,18 a 3,19. Tras dosis múltiples, una concentración de AFA > 200 $\mu\text{g/ml}$ se asoció a un cociente de las concentraciones plasmáticas de AFA/FAG superior a 2,5.

Estos resultados indican de forma colectiva que la conversión de AFA a FAG se puede ver afectada en pacientes con insuficiencia hepática grave y que un cociente AFA/FAG en plasma > 2,5 identifica a pacientes en riesgo de presentar concentraciones elevadas de AFA.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de fenilbutirato de glicerol en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos con nefropatía terminal (NT) o en hemodiálisis, no se ha estudiado.

Sexo

En voluntarios sanos adultos, se observó un efecto del sexo en todos los metabolitos, a un determinado nivel de dosis, las mujeres generalmente tuvieron mayores concentraciones plasmáticas de todos los metabolitos que los hombres. En voluntarias sanas, la media de la $C_{m\acute{a}x}$ de AFA fue un 51% y 120% mayor que en los voluntarios varones después de la

administración de 4 ml y 6 ml 3 veces al día durante 3 días, respectivamente. La media del AUC_{0-23h} normalizada por dosis de AFA fue un 108% mayor en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, la posología en pacientes con TCU debe ser individualizada, según las necesidades metabólicas específicas y la capacidad enzimática residual del paciente, independientemente de su sexo.

Población pediátrica

La elaboración de modelos de farmacocinética poblacional y las simulaciones de administración sugieren que la superficie corporal es la covariable más significativa para explicar la variabilidad de la depuración del AFA. La depuración del AFA fue de 7,1 l/h, 10,9 l/h, 16,4 l/h, y 24,4 l/h, respectivamente, en pacientes con TCU de edad ≤ 2 , de 3 a 5 años, de 6 a 11 años y de 12 a 17 años. En 16 pacientes pediátricos con TCU de edad inferior a 2 meses, la depuración de AFA fue de 3,8 l/h. En 7 pacientes pediátricos de edad entre 2 meses y menos de 2 años que recibieron RAVICTI durante un máximo de 12 meses, las concentraciones de AFA, AFB y FAG no aumentaron durante el periodo de tratamiento y la mediana global de las concentraciones de AFA, AFB y FAG en estos pacientes fue similar a la observada en los grupos de edad pediátrica mayor.

La razón de pico media de AFA y FAG en pacientes con TCU desde el nacimiento a una edad inferior a 2 meses fue mayor (media: 1,65; intervalo 0,14-7,07) que en los pacientes con TCU de edad entre 2 meses y menos de 2 años (media: 0,59; intervalo 0,17-1,21). No se observó toxicidad de AFA en los sujetos menores de 2 meses.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Carcinogenia

En un estudio en ratas, el fenilbutirato de glicerol causó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de adenoma, carcinoma y adenoma o carcinoma combinados de células acinares pancreáticas, en machos y hembras, a una dosis 4,7 y 8,4 veces la dosis en pacientes adultos (6,87 ml/m²/día basado en el AUC combinada de AFB y AFA). La incidencia de los siguientes tumores también aumentó en ratas hembra: adenoma, carcinoma y carcinoma o adenoma combinados de células foliculares tiroideas, adenoma o carcinoma combinados cortical suprarrenal, schwannoma cervical, pólipo del estroma endometrial y pólipo o sarcoma combinados.

Fenilbutirato de glicerol no fue tumorigénico en dosis de hasta 1000 mg/kg/día en un estudio de 26 semanas en ratones.

Fenilbutirato de glicerol se ha evaluado en varios estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no ha mostrado actividad genotóxica.

Efectos sobre la fertilidad

Fenilbutirato de glicerol no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad ni la función reproductiva en ratas macho y hembra a niveles de exposición clínica, sin embargo, con dosis orales de un máximo de aproximadamente 7 veces la dosis en pacientes adultos, se observó toxicidad materna y para los machos, y aumentó el número de embriones inviables.

Estudios del desarrollo

La administración oral de fenilbutirato de glicerol durante el periodo de organogenia en ratas y conejos no tuvo efectos sobre el desarrollo embrionario a 2,7 y 1,9 veces la dosis en pacientes adultos, respectivamente. Sin embargo, se observaron toxicidad materna y efectos adversos sobre el desarrollo embrionario, como reducción del peso fetal y costillas cervicales en un estudio en ratas con una dosis aproximadamente 6 veces la dosis en pacientes adultos, basada en el AUCs combinada de AFB y AFA. Tras la administración oral en ratas gestantes, durante la organogenia y la lactancia, no se observaron anomalías en el desarrollo de las ratas hasta el día 92 posparto.

Estudio en animales inmaduros

En un estudio en ratas inmaduras con administración oral diaria desde el día 2 después del parto hasta el apareamiento y la gestación tras la maduración, hubo una reducción del peso corporal terminal dependiente de la dosis en machos y hembras, de hasta un 16% y 12%, respectivamente. La fertilidad (número de ratas gestantes) se redujo hasta un 25% a una dosis de 2,6 veces la dosis en pacientes adultos. También se observó toxicidad embrionaria (aumento de resorciones) y reducción de tamaño de la camada.

SOBREDOSIFICACIÓN:

El AFA, metabolito activo de fenilbutirato de glicerol, se asocia a signos y síntomas de neurotoxicidad (ver sección "Advertencias") y se podría acumular en pacientes que reciban una sobredosis. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración del medicamento y vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas.

"Ante eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247

Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

RAVICTI no requiere condiciones especiales de conservación.

ORIGINAL

Tras la primera apertura del frasco, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 14 días y el frasco y sus contenidos se deben eliminar, aunque no estén vacíos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dependiendo del volumen de dosis prescrito, se debe aconsejar a los pacientes que pidan en la farmacia jeringas para uso oral con un tamaño y graduación adecuados a la dosis y compatibles con la pieza de inserción de la jeringa del frasco.

Se debe emplear una jeringa cada día. **No se debe enjuagar la jeringa entre dosis diarias**, ya que la introducción de agua provoca la degradación del fenilbutirato de glicerol. **Tras la última dosis de cada día, se debe desechar la jeringa.**

Se ha demostrado la compatibilidad química de fenilbutirato de glicerol con los tubos de silicona de grado médico nasogástricos, nasoyeyunales y de gastrostomía. Los estudios *in vitro* para evaluar la recuperación porcentual de la dosis total administrada mediante sondas nasogástricas o tubo de gastrostomía mostraron que el porcentaje de la dosis recuperada fue > 99 % con dosis > 1 ml y del 70 % con una dosis de 0,5 ml. Por tanto, se recomienda que solamente se utilicen sondas nasogástricas, nasoyeyunales o tubo de gastrostomía para administrar dosis \geq 1 ml. Si es necesario administrar una dosis de 0,5 ml o inferior con dichas sondas nasogástricas, nasoyeyunales o tubo de gastrostomía, se debe tener en cuenta la baja recuperación de la dosis del fármaco en la administración.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN:

Frasco de vidrio tipo III, transparente, con un cierre de polietileno de alta densidad (PEAD) a prueba de niños, con una pieza de inserción de la jeringa integrada.

Cada frasco contiene 25 ml de líquido oral transparente, de incoloro a amarillo pálido.

Tamaño de envase: 1 frasco.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Elaborado en:

Unimedic AB

Storjordenvägen 2 SE-864 31 Matfors, Suecia.

Importado por:

Daxley Argentina S.A.

Jose Ingenieros 2489 Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

ORIGINAL

Tel.: (011) 4790 -1581

Directora Técnica: Farmacéutica Magali Elisabeth Saenz.

Bajo licencia de:

Immedica Pharma AB

SE-113 29 Estocolmo

Suecia.

Fecha última revisión:

Magali Elisabeth
Saenz - Directora
Técnica Daxley
Argentina S.A., CUIL
N° 27-31.264.222-6,
M.N.18.135

Firmado digitalmente por
Magali Elisabeth Saenz -
Directora Técnica Daxley
Argentina S.A., CUIL N°
27-31.264.222-6,
M.N.18.135
Fecha: 2022.12.21 16:00:54
-03'00'

Cristina
Szamrynskyj -
Apoderada Daxley
Argentina S.A., CUIL
N° 27-14.182.353-7

Firmado digitalmente
por Cristina Szamrynskyj
- Apoderada Daxley
Argentina S.A., CUIL N°
27-14.182.353-7
Fecha: 2022.12.21
16:01:38 -03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

de 24

Buenos Aires, 21 DE SEPTIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 7788

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59946

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: DAXLEY ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7435

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RAVICTI

Nombre Genérico (IFA/s): FENILBUTIRATO DE GLICEROL

Concentración: 1,1 g/ml

Forma farmacéutica: LIQUIDO ORAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
FENILBUTIRATO DE GLICEROL 1,1 g/ml

Excipiente (s)
SIN EXCIPIENTE

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (III) TRANSPARENTE CON CIERRE PEAD A PRUEBA DE NIÑOS CON PIEZA DE INSERCIÓN DE JERINGA INTEGRADA

Contenido por envase primario: CADA FRASCO CONTIENE 25 ML DE FENILBUTIRATO DE GLICEROL 1,1 G/ML.

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 FRASCO Y 1 ADAPTADOR DE TAPÓN DE FRASCO REUTILIZABLE POR CAJA.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO REQUIERE CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN. TRAS LA PRIMERA APERTURA DEL FRASCO, EL MEDICAMENTO SE DEBE UTILIZAR EN UN PLAZO DE 14 DÍAS Y EL FRASCO Y SUS CONTENIDOS SE DEBEN ELIMINAR, AUNQUE NO ESTÉN VACÍOS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A16AX09

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Terapia adyuvante en el tratamiento crónico de pacientes con trastornos del ciclo de la urea (TCU) como deficiencias de carbamoilfosfato-sintetasa I (CFS), ornitina carbamoiltransferasa (OTC), argininosuccinato-sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa I (ARG) y síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria de ornitina- translocasa (HHH]), que no se pueden tratar solamente con restricción de las proteínas alimentarias y/o suplementación de aminoácidos. Se debe emplear junto con restricción de las proteínas alimentarias y, en algunos casos, suplementos nutricionales (por ej., aminoácidos esenciales, arginina, citrulina o suplementos calóricos sin proteínas).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
UNIMEDIC AB	STORJORDENVÄGEN 2, SE-864 31	MATFORS	SUECIA (REINO DE SUECIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
UNIMEDIC AB	STORJORDENVÄGEN 2, SE-864 31	MATFORS	SUECIA (REINO DE SUECIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
UNIMEDIC AB	STORJORDENVÄGEN 2, SE-864 31	MATFORS	SUECIA (REINO DE SUECIA)

d)Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
DAXLEY ARGENTINA S.A.	7317/12	JOSÉ INGENIEROS 2489	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: SUECIA (REINO DE SUECIA)

País de origen: SUECIA (REINO DE SUECIA)

País de procedencia del producto: SUECIA (REINO DE SUECIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000504-22-5



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932