

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

RAVICTI 1,1 g/ml líquido oral

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de líquido contém 1,1 g de fenilbutirato de glicerol. Isto corresponde a uma densidade de 1,1 g/ml.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Líquido oral.

Líquido transparente, incolor a amarelo claro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

RAVICTI é indicado para utilização como terapêutica adjuvante para o tratamento crônico de doentes com doenças do ciclo da ureia (DCU) incluindo deficiências de carbamilfostato sintetase I (CPS), ornitina carbamoil transferase (OTC), arginino-succinato sintetase (ASS), arginino-succinato ligase (ASL), arginase I (ARG) e ornitina translocase (síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia homocitrulinemia [HHH]) que não conseguem tratar-se apenas através da restrição proteica na dieta e/ou suplementação com aminoácidos.

RAVICTI tem de ser utilizado em conjunto com uma restrição proteica na dieta e, em alguns casos, suplementos dietéticos (por exemplo, aminoácidos essenciais, arginina, citrulina, suplementos calóricos isentos de proteínas).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

RAVICTI deve ser prescrito por um médico com experiência no tratamento de DCU.

#### Posologia

RAVICTI tem de ser utilizado em conjunto com uma restrição proteica na dieta e, por vezes, suplementos dietéticos (por exemplo, aminoácidos essenciais, arginina, citrulina, suplementos calóricos isentos de proteínas), dependendo do nível de ingestão dietética diária de proteínas necessário à promoção do crescimento e desenvolvimento.

A dose diária deve ser individualmente ajustada de acordo com a tolerância às proteínas do doente e ingestão diária de proteínas na dieta necessária.

A terapêutica com RAVICTI pode ter de ser prolongada, a não ser que se opte por transplante hepático ortotópico.

#### Adultos e crianças

As doses recomendadas para doentes que transitam de fenilbutirato de sódio ou de injeção de fenilacetato de sódio/benzoato de sódio para RAVICTI e doentes não anteriormente tratados com ácido fenilbutírico são diferentes.

A dose diária total recomendada de RAVICTI baseia-se na área de superfície corporal e varia de 4,5 ml/m<sup>2</sup>/dia a 11,2 ml/m<sup>2</sup>/dia (5,3 g/m<sup>2</sup>/dia a 12,4 g/m<sup>2</sup>/dia) e deve ter em consideração o seguinte:

A dose diária total deve ser dividida em quantidades iguais e administrada com cada refeição ou toma de alimentos (por exemplo, três a seis vezes por dia). Cada dose deve ser arredondada para os 0,1 ml mais próximos em doentes com idade inferior a 2 anos e para os 0,5 ml mais próximos em doentes com idade igual ou superior a 2 anos.

*Dose inicial recomendada em doentes não anteriormente tratados com fenilbutirato*

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/dia (9,4 g/m<sup>2</sup>/dia) em doentes com uma área de superfície corporal (Body Surface Area - BSA) <1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/dia (8 g/m<sup>2</sup>/dia) em doentes com uma BSA ≥1,3 m<sup>2</sup>

*Dose inicial em doentes que transitam de fenilbutirato de sódio para RAVICTI*

Os doentes que transitam de fenilbutirato de sódio para RAVICTI devem receber a dose de RAVICTI que contenha a mesma quantidade de ácido fenilbutírico. A conversão efetua-se do seguinte modo:

- Dose diária total de RAVICTI (ml) = dose diária total de comprimidos de fenilbutirato de sódio (g) x 0,86
- Dose diária total de RAVICTI (ml) = dose diária total de fenilbutirato de sódio em pó (g) x 0,81

*Dose inicial em doentes que transitam de injeção de injeção de fenilacetato de sódio/benzoato de sódio para RAVICTI*

Assim que estiverem estáveis com os níveis de amónia controlados, os doentes que transitam de injeção de injeção de fenilacetato de sódio/benzoato de sódio para RAVICTI devem receber a dose máxima de RAVICTI do intervalo (11,2 ml/m<sup>2</sup>/dia) com avaliação dos níveis da amónia plasmática para orientar a posologia subsequente.

A calendarização da dose diária recomendada de 8,5 ml/m<sup>2</sup>/dia - 11,2 ml/m<sup>2</sup>/dia durante um período máximo de 24 horas em doentes estáveis sem outros sinais de hiperamonemia é a seguinte:

- 1º passo: 100% da dose de fenilacetato de sódio/benzoato de sódio e 50% da dose de RAVICTI durante 4-8 horas;
- 2º passo: 50% da dose de fenilacetato de sódio/benzoato de sódio e 100% da dose de RAVICTI durante 4-8 horas;
- 3º passo: descontinuação de fenilacetato de sódio/benzoato de sódio e continuação da dose completa de RAVICTI segundo o horário das refeições durante 4-8 horas.

Os dados relativos às propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas neste grupo etário estão disponíveis nas secções 5.1 e 5.2.

*Ajuste posológico e monitorização em adultos e crianças*

A dose diária deve ser ajustada individualmente, de acordo com a capacidade de síntese de ureia estimada para o doente, se existir, a tolerância às proteínas e a ingestão dietética diária de proteínas necessária à promoção do crescimento e desenvolvimento. A proteína dietética é composta por aproximadamente 16% de azoto, em peso. Dado que, aproximadamente, 47% do azoto da dieta é excretado como resíduo e aproximadamente 70% de uma dose administrada de ácido 4-fenilbutírico (phenylbutyric acid, PBA) irá ser convertida em fenilacetilglutamina urinária (urinary phenylacetylglutamine, U-PAGN), a dose inicial estimada de fenilbutirato de glicerol para um período de 24 horas é de 0,6 ml de fenilbutirato de glicerol por grama de proteína dietética ingerido por cada período de 24 horas, assumindo que a totalidade do

resíduo de azoto é coberto por fenilbutirato de glicerol e excretado como fenilacetilglutamina (phenylacetylglutamine, PAGN).

#### *Ajuste com base na amónia plasmática*

A dose de fenilbutirato de glicerol deve ser ajustada de forma a produzir um nível de amónia plasmática em jejum que seja inferior a metade do limite superior do normal (LSN) em doentes com idade igual ou superior a 6 anos. Em lactentes e crianças pequenas (geralmente com idade inferior a 6 anos), para os quais a avaliação da amónia em jejum é problemática devido às refeições frequentes, a primeira amónia da manhã deve ser mantida abaixo do LSN.

#### *Ajuste com base na fenilacetilglutamina urinária*

As medições da U-PAGN podem ser utilizadas para ajudar a guiar o ajuste posológico de fenilbutirato de glicerol e avaliar a adesão. Cada grama de U-PAGN excretado ao longo de 24 horas cobre o resíduo de azoto gerado a partir de 1,4 gramas de proteína dietética. Se a excreção de U-PAGN for insuficiente para cobrir a ingestão diária de proteína dietética e a amónia em jejum for superior a metade do LSN recomendado, a dose de fenilbutirato de glicerol deve ser ajustada no sentido ascendente. O grau de ajuste posológico deve ter em conta a quantidade de proteína dietética que não foi coberta, conforme indicado pelos níveis de U-PAGN em 24 horas e a dose estimada de fenilbutirato de glicerol necessária por grama de proteína dietética ingerido.

Concentrações pontuais de U-PAGN abaixo dos níveis indicados a seguir podem indicar administração inadequada do medicamento e/ou falta de adesão:

- 9.000 microgramas (mcg)/ml para doentes com idade inferior a 2 anos
- 7.000 microgramas (mcg)/ml para doentes com idade  $\geq 2$  anos com uma BSA  $\leq 1,3$
- 5.000 microgramas (mcg)/ml para doentes com idade  $\geq 2$  anos com uma BSA de  $> 1,3$

Se concentrações pontuais de U-PAGN ficarem abaixo destes níveis, avaliar a adesão ao medicamento e/ou a eficácia da sua administração (por exemplo, através de sonda) e considerar aumentar a dose de fenilbutirato de glicerol em doentes com adesão de forma a atingir o controlo otimizado da amónia (dentro do limite normal para doentes com idade inferior a 2 anos e inferior a metade do LSN em doentes mais velhos, quando em jejum).

#### *Ajuste com base no fenilacetato e fenilacetilglutamina do plasma*

Sintomas de vômitos, náuseas, cefaleias, sonolência, confusão ou sono na ausência de valores elevados de amónia ou doença intercorrente podem ser sinais de toxicidade por ácido fenilacético (phenylacetic acid, PAA) (ver secção 4.4, toxicidade por PAA). Deste modo, pode ser útil a medição dos níveis plasmáticos de PAA e PAGN para orientar a posologia. Observou-se que a razão PAA/PAGN no plasma (ambos medidos em mcg/ml) é geralmente inferior a 1 em doentes sem acumulação de PAA. Em doentes com uma razão PAA/PAGN que exceda 2,5, um maior aumento da dose de fenilbutirato de glicerol pode não aumentar a formação de PAGN, mesmo que as concentrações plasmáticas de PAA sejam aumentadas, devido à saturação da reação de conjugação. Nesses casos, o aumento da frequência de administração pode resultar num nível plasmático de PAA e razão PAA/PAGN inferiores. Quando se alterar a dose de fenilbutirato de glicerol, os níveis de amónia devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Deficiência em N-acetilglutamato sintetase (NAGS) e CITRINA (citrulinemia tipo 2)

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de RAVICTI para o tratamento de doentes com deficiência em N-acetilglutamato sintetase (NAGS) e CITRINA (citrulinemia tipo 2).

#### População pediátrica

A posologia é igual em doentes adultos e pediátricos.

#### Dose esquecida

Qualquer dose esquecida deve ser tomada assim que se aperceber do esquecimento. Contudo, se a dose seguinte estiver programada para as próximas 2 horas para adultos e para os próximos 30 minutos para crianças, a dose esquecida deve ser omitida e deve ser seguido o esquema posológico normal. Não deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

### Populações especiais

#### Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Os estudos clínicos de RAVICTI não incluíram um número suficiente de participantes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente da dos participantes mais jovens. Em geral, a escolha da dose para um doente idoso deve ser cautelosa, começando normalmente no extremo inferior do intervalo posológico, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou terapêutica com outros medicamentos.

#### Compromisso hepático

Uma vez que a conversão de PAA para PAGN ocorre no fígado, os doentes com compromisso hepático grave podem ter uma capacidade de conversão reduzida e um nível plasmático de PAA e razão PAA/PAGN superiores. Assim, a dose para doentes adultos e pediátricos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave deve ser iniciada no extremo inferior do intervalo posológico recomendado (4,5 ml/m<sup>2</sup>/dia) e mantida na dose mais baixa necessária para controlar os níveis de amónia do doente. Uma razão PAA/PAGN que exceda 2,5 pode indicar saturação da capacidade de conversão da PAA para PAGN e a necessidade de reduzir a dose e/ou aumentar a frequência de administração. A razão PAA/PAGN no plasma pode ser útil na monitorização da dose (ver secção 5.2).

#### Compromisso renal

Não foram realizados estudos em doentes com DCU com compromisso renal. A segurança de fenilbutirato de glicerol em doentes com compromisso renal é desconhecida. RAVICTI deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave. De preferência, esses doentes devem iniciar e manter a terapêutica com a dose mais baixa necessária para controlar os níveis sanguíneos de amónia.

### Modo de administração

Via oral ou gastroentérica.

RAVICTI deve ser tomado com as refeições e administrado diretamente na boca através de uma seringa oral. O medicamento não deve ser adicionado ou misturado com um volume grande de outro líquido, uma vez que fenilbutirato de glicerol é mais pesado de que a água e isso pode ter como resultado uma administração incompleta. Foram realizados estudos de compatibilidade (ver secção 4.5). RAVICTI pode ser adicionado a uma pequena quantidade de puré de maça, *ketchup* ou puré de abóbora e deve ser utilizado no espaço de 2 horas quando conservado à temperatura ambiente (25° C). O medicamento pode ser misturado com formulações médicas (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree e Citrulline) e utilizado no espaço de 2 horas, quando conservado a 25° C, ou de até 24 horas, se refrigerado.

Os doentes devem ser informados que as seringas de uso oral com a marca CE compatíveis com o dispositivo de inserção da seringa integrado no frasco, com o tamanho adequado para o volume posológico prescrito, podem ser obtidas numa farmácia (ver secção 6.6).

O frasco de RAVICTI deve ser aberto empurrando para baixo a tampa e rodando para a esquerda. A ponta da seringa de uso oral deve ser colocada no dispositivo de inserção da seringa e o frasco deve ser virado ao contrário com a seringa ainda inserida. A seringa de uso oral deve depois ser enchida puxando o êmbolo para trás até a seringa estar cheia com a quantidade de medicamento prescrita. Deve bater-se na seringa de uso oral para remover bolhas de ar, garantindo que esta foi enchida com a quantidade correta de líquido. O líquido da seringa de uso oral pode ser engolido ou a seringa de uso oral deve ser encaixada numa sonda de gastrotomia ou nasogástrica. Em cada dia, deve ser utilizada a mesma seringa para uso oral para todas

as doses tomadas. É importante assegurar que a seringa para uso oral é mantida limpa e seca entre as administrações. Não se deve passar por água a seringa de uso oral entre administrações diárias, uma vez que a presença de água provoca a degradação do fenilbutirato de glicerol. O frasco deve ser bem apertado após a utilização. A seringa de uso oral deve ser descartada após a última administração do dia.

RAVICTI também pode ser administrado através de uma sonda nasogástrica ou de gastrotomia em silicone de qualidade médica, com marca CE para os doentes que não conseguem tomar o medicamento pela boca.

Para informação adicional relativa ao modo de administração e estudos de compatibilidade/estabilidade durante a utilização, consultar a secção 6.6.

#### Preparação para administração através de sonda nasogástrica ou de gastrotomia

Estudos *in vitro* avaliando a percentagem de recuperação da dose total administrada através de sonda nasogástrica, nasojejunal ou de gastrotomia, demonstraram que a percentagem de dose recuperada foi de > 99% para doses > 1 ml e 70% para uma dose de 0,5 ml. Para doentes que consigam engolir líquidos, RAVICTI deve ser tomado por via oral, mesmo para os que possuam uma sonda nasogástrica e/ou de gastrotomia. Contudo, para doentes que não consigam engolir líquidos, pode ser usada uma sonda nasogástrica ou uma sonda de gastrotomia para administrar RAVICTI da seguinte forma:

- Deve ser utilizada uma seringa de uso oral para retirar a dose prescrita de RAVICTI do frasco
- A ponta da seringa de uso oral deve ser colocada na extremidade da sonda de gastrotomia/nasogástrica
- O êmbolo da seringa de uso oral deve ser utilizado para administrar RAVICTI através da sonda
- Devem ser utilizados 10 ml de água ou de formulação médica para lavar a sonda uma vez e deixar que o líquido esorra após a administração

Não é recomendável administrar uma dose de 0,5 ml ou inferior com sondas nasogástricas, de gastrotomia ou nasojejunais, devido à baixa recuperação do medicamento na dosagem.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa.
- Tratamento da hiperamoniemia aguda.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Mesmo durante o tratamento com fenilbutirato de glicerol, pode ocorrer hiperamoniemia aguda, incluindo encefalopatia hiperamoniémica, numa percentagem de doente.

#### Diminuição da absorção de fenilbutirato na insuficiência pancreática ou má absorção intestinal

As enzimas pancreáticas exócrinas hidrolisam fenilbutirato de glicerol no intestino delgado, separando a metade ativa, o fenilbutirato, do glicerol. Este processo permite que o fenilbutirato seja absorvido para a circulação. Níveis baixos ou ausentes de enzimas pancreáticas ou doença intestinal que resultem na absorção deficiente de gorduras podem ter como resultado a diminuição ou ausência de digestão de fenilbutirato de glicerol e/ou absorção de fenilbutirato e na diminuição do controlo da amónia plasmática. Os níveis de amónia devem ser cuidadosamente monitorizados nos doentes com insuficiência pancreática ou má absorção intestinal.

#### Neurotoxicidade

Manifestações clínicas reversíveis sugestivas de neurotoxicidade (por exemplo, náuseas, vômitos, sonolência), foram declaradamente associadas a níveis de fenilacetato variando entre 499-1.285 mcg/ml em doentes com cancro que receberam PAA por via intravenosa. Embora estas manifestações não tenham

sido observadas em ensaios clínicos envolvendo doentes com DCU, deve suspeitar-se de níveis elevados de PAA em doentes (especialmente crianças com idade inferior a 2 meses) com sonolência, confusão, náuseas e letargia inexplicáveis que apresentem níveis de amónia normais ou baixos.

Se estiverem presentes sintomas de náuseas, cefaleias, sonolência, confusão ou sono na ausência de níveis elevados de amónia ou de outras doenças intercorrentes, medir os níveis plasmáticos de PAA e a razão PAA/PAGN, deve ser considerado para reduzir a dose de fenilbutirato de glicerol ou aumentar a frequência de administração se o nível de PAA exceder 500 mcg/ml e a razão PAA/PAGN ultrapassar os 2,5.

#### Monitorização e exames laboratoriais

A dose diária deve ser ajustada individualmente de acordo com a capacidade de síntese de ureia estimada para o doente, se existir, o perfil de aminoácidos, a tolerância às proteínas e a ingestão dietética diária de proteínas necessária à promoção do crescimento e desenvolvimento. Podem ser necessárias formulações suplementares de aminoácidos para manter os aminoácidos essenciais e os aminoácidos de cadeia ramificada dentro do intervalo normal. Pode ser efetuado um maior ajuste com base na monitorização da amónia plasmática, glutamina, U-PAGN e/ou PAA e PAGN plasmático, bem como na razão PAA/PAGN no plasma (ver secção 4.2).

#### Potencial de outros medicamentos para afetar a amónia

##### Corticosteroides

A utilização de corticosteroides pode causar a decomposição de proteínas do organismo e aumentar os níveis plasmáticos de amónia. Monitorizar cuidadosamente os níveis de amónia quando forem utilizados concomitantemente corticosteroides e fenilbutirato de glicerol.

##### Ácido valproico e haloperidol

A hiperamoniemia pode ser induzida pelo haloperidol e pelo ácido valproico. Monitorizar cuidadosamente os níveis de amónia quando for necessário o uso de ácido valproico ou haloperidol em doentes com DCU.

##### Probenecida

A probenecida pode inibir a excreção renal de metabolitos de fenilbutirato de glicerol, incluindo PAGN.

#### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm que utilizar métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.6).

#### Gravidez

RAVICTI não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com fenilbutirato de glicerol, ver secção 4.6.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A utilização concomitante de medicamentos conhecidos por inibirem a lipase deve ser administrada com cautela, uma vez que o fenilbutirato de glicerol é hidrolisado pela lipase digestiva em ácido fenilbútrico e glicerol. Isto pode estar associado com um aumento do risco de interações medicamentosas com inibidores da lipase e com lipase contida nas terapêuticas de substituição de enzimas pancreáticas.

Não pode ser excluído um potencial efeito sobre a isoenzima CYP2D6, sendo aconselhada cautela em doentes a tomar medicamentos que sejam substratos de CYP2D6.

Foi demonstrado que o fenilbutirato de glicerol e/ou seus metabolitos, PAA e PBA, são indutores fracos da enzima CYP3A4 *in vivo*. A exposição *in vivo* ao fenilbutirato de glicerol resultou na diminuição da exposição sistêmica ao midazolam em aproximadamente 32% e no aumento da exposição ao 1-hidroxi metabolito do midazolam, sugerindo que a administração de fenilbutirato de glicerol no estado de equilíbrio resulta na indução de CYP3A4. O potencial de interação do fenilbutirato de glicerol enquanto indutor de CYP3A4 e os produtos predominantemente metabolizados pela via de CYP3A4 é possível. Assim, os efeitos terapêuticos e/ou níveis de metabolitos de medicamentos, incluindo alguns contraceptivos orais que são substratos desta enzima, podem estar diminuídos e os seus efeitos plenos não podem ser garantidos na sequência da administração concomitante com fenilbutirato de glicerol.

Outros medicamentos, como corticosteróides, ácido valproico, haloperidol e probenecida podem ter o potencial de afetar os níveis de amônia, ver secção 4.4.

Os efeitos do fenilbutirato de glicerol na enzima do citocromo P450 (CYP) 2C9 e eventual interação com o celecoxib foram estudados em humanos não tendo revelado qualquer evidência de interação.

Os efeitos do fenilbutirato de glicerol sobre outras isoenzimas CYP não foram estudados em humanos e não podem ser excluídos.

Os estudos de compatibilidade demonstraram a estabilidade química e física do fenilbutirato de glicerol durante a utilização com os seguintes alimentos e suplementos nutricionais: puré de maçã, *Ketchup*, puré de abóbora e cinco formulações médicas (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree e Citrulline) tipicamente consumidas por doentes com DCU (ver secção 4.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/métodos contraceptivos em homens e mulheres

A utilização de RAVICTI em mulheres com potencial para engravidar deve ser acompanhada pela utilização de métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.4).

##### Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de fenilbutirato de glicerol em mulheres grávidas é limitada.

O fenilbutirato de glicerol não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com fenilbutirato de glicerol (ver secção 4.4).

##### Amamentação

Desconhece-se se o fenilbutirato de glicerol ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com fenilbutirato de glicerol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

O fenilbutirato de glicerol não teve qualquer efeito na função reprodutiva em ratos do sexo masculino ou feminino (ver secção 5.3). Os dados relativos à fertilidade humana são inexistentes.



#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de RAVICTI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis, uma vez que o tratamento com fenilbutirato de glicerol pode causar tonturas ou cefaleias (ver secção 4.8). Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas enquanto sentirem estas reações adversas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A avaliação de reações adversas teve por base a exposição em 114 doentes com DCU (65 adultos e 49 crianças com idades entre os 2 meses e os 17 anos) com deficiências de CPS, OTC, ASS, ASL, ARG ou HHH ao longo de 4 estudos clínicos a curto prazo e 3 a longo prazo, nos quais 90 doentes concluíram 12 meses de duração (exposição mediana = 51 semanas).

No início do tratamento, podem ocorrer dor abdominal, náuseas, diarreia e/ou cefaleias. Estas reações desaparecem, em geral, no espaço de alguns dias, mesmo que o tratamento seja continuado. As reações adversas comunicadas com maior frequência (>5%) durante o tratamento com fenilbutirato de glicerol foram diarreia, flatulência e cefaleias (8,8% cada), diminuição do apetite (7,0%), vômitos (6,1%) e fadiga, náuseas e odor anormal da pele (5,3%) cada.

Num estudo clínico, foram avaliadas reações adversas adicionais em 16 doentes com idade inferior a 2 meses com DCU. A exposição mediana foi de 10 meses (intervalo de 2 a 20 meses).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. A frequência é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Qualquer reação adversa comunicada em um doente cumpriu o critério pouco frequente. Devido à raridade da população com DCU e ao tamanho reduzido da base de dados da população de segurança do medicamento (N=114), a frequência de reação adversa ao medicamento para raros e muito raros é desconhecida.

**Tabela 1.** Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeção gastrointestinal viral
Doenças endócrinas	Pouco frequentes	Hipotireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Diminuição do apetite, aumento do apetite
	Pouco frequentes	Hipoalbuminemia, hipocaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Aversão aos alimentos
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleias, tremores
	Pouco frequentes	Disgeusia, letargia, parestesia, hiperatividade psicomotora, sonolência, afecção da fala
	Pouco frequentes	Estado de confusão, estado de espírito deprimido

Cardiopatias	Pouco frequentes	Arritmia ventricular
Vasculopatias	Pouco frequentes	Afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Disfonia, epistaxe, congestão nasal, dor orofaríngea, irritação da garganta
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Flatulência, diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, dispepsia, distensão abdominal, obstipação, desconforto oral, vômito em seco
	Pouco frequentes	Desconforto abdominal, alteração das fezes, boca seca, eructação, urgência na defecação, dor abdominal superior e/ou inferior, defecação dolorosa, esteatorreia, estomatite
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Dor na vesícula biliar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Odor anormal da pele, acne
	Pouco frequentes	Alopecia, hiperidrose, erupção cutânea prurítica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Dores nas costas, inchaço das articulações, espasmos musculares, dor nas extremidades, fasciite plantar
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Dor na bexiga
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Metrorragia
	Pouco frequentes	Amenorreia, menstruação irregular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, edema periférico
	Pouco frequentes	Fome, pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e intervalo aniônico; diminuição do número de linfócitos e da vitamina D
	Pouco frequentes	Aumento do potássio no sangue, aumento dos triglicéridos no sangue, alteração do eletrocardiograma, aumento da lipoproteína de baixa densidade, prolongamento do tempo de protrombina, aumento do número de leucócitos, aumento do peso, diminuição do peso

### População pediátrica

As reações adversas comunicadas em mais doentes pediátricos do que adultos durante o tratamento a longo prazo com fenilbutirato de glicerol incluíram dor abdominal superior (3 de 49 doentes pediátricos [6,1%] versus 1 de 51 adultos [2,0%]) e aumento do intervalo aniônico (2 de 49 doentes pediátricos [4,1%] versus 0 de 51 adultos [0%]).

Num estudo clínico a longo prazo (24 meses), não controlado, em regime aberto, a segurança de RAVICTI foi avaliada em 16 doentes com idade inferior a 2 meses com DCU e 10 doentes pediátricos com idade superior a 2 meses e inferior a 2 anos com DCU. A exposição mediana foi de 10 meses (intervalo de 2 a 20 meses) e a exposição mediana no grupo com idade superior a 2 meses e inferior a 2 anos foi de 9 meses (intervalo de 0,2 a 20,3 meses). As reações adversas ao medicamento estão indicadas abaixo.

**Tabela 2.** Lista de reações adversas em doentes com idade inferior a 2 meses

<b>Classes de sistemas de órgãos Termo preferido</b>	<b>Total (N=16)</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<b>2 (12,5%)</b>
Anemia	1 (6,3%)
Trombocitose	1 (6,3%)
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	<b>1 (6,3%)</b>
Hipofagia	1 (6,3%)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b>3 (18,8%)</b>
Diarreia,	2 (12,5%)
Obstipação	1 (6,3%)
Flatulência	1 (6,3%)
Doença do refluxo gastroesofágico	1 (6,3%)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b>3(18,8%)</b>
Erupção cutânea	3(18,8%)
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<b>4 (25%)</b>
Diminuição dos níveis de aminoácidos	1 (6,3%)
Aumento dos níveis de gama-glutamyltransferase	1 (6,3%)
Aumento dos níveis das enzimas hepáticas	1 (6,3%)
Aumento dos níveis das transaminases	1 (6,3%)

**Tabela 3.** Lista de reações adversas em doentes com idade superior a 2 meses e inferior a 2 anos

<b>Classes de sistemas de órgãos Termo preferido</b>	<b>Total (N=10)</b>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b>2 (20%)</b>
Obstipação	1 (10%)
Diarreia	1 (10%)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b>2 (20%)</b>
Eczema	1 (10%)
Unhas estriadas	1 (10%)
Erupção cutânea	1 (10%)

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

O PAA, metabolito ativo do fenilbutirato de glicerol, está associado a sinais e sintomas de neurotoxicidade (ver secção 4.4) e pode acumular-se em doentes que recebam uma dose excessiva. Em caso de sobredosagem, o medicamento deve ser interrompido e o doente deve ser monitorizado quanto a eventuais sinais ou sintomas de reações adversas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e do metabolismo, vários produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16AX09

## Mecanismo de ação

O fenilbutirato de glicerol é um medicamento que se liga ao azoto. É um triglicérido contendo 3 moléculas de PBA ligadas a uma estrutura de glicerol.

As DCU são deficiências hereditárias de enzimas ou de transportadores necessários à síntese de ureia a partir de amónia ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). A ausência destas enzimas ou transportadores resulta na acumulação de níveis tóxicos de amónia no sangue e no cérebro dos doentes afetados. O fenilbutirato de glicerol é hidrolisado pelas lipases pancreáticas para dar origem a PBA, que é convertido por beta-oxidação em PAA, a metade mais ativa do fenilbutirato de glicerol. O PAA conjuga-se com glutamina (que contém 2 moléculas de azoto) através da acetilação no fígado e rins para formar PAGN, que é excretado pelos rins. Em termos molares, o PAGN, como a ureia, contém 2 moles de azoto e constitui um veículo alternativo para a excreção do azoto residual.

## Efeitos farmacodinâmicos

### Efeitos farmacológicos

Na análise agrupada de estudos em que os doentes mudaram de fenilbutirato de sódio para fenilbutirato de glicerol, a  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  foi de 774,11 e 991,19 [(micromol/l)\*hora] durante o tratamento com fenilbutirato de glicerol e fenilbutirato de sódio, respetivamente (n=80, razão das médias geométricas 0,84; intervalos de confiança de 95% 0,740, 0.949).

### Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de múltiplas doses de fenilbutirato de glicerol 13,2 g/dia e 19,8 g/dia (aproximadamente 69% e 104% da dose máxima diária recomendada) sobre o intervalo QTc foi avaliado num estudo cruzado aleatorizado, com controlo ativo (moxifloxacina 400 mg) e por placebo, de quatro braços em 57 participantes saudáveis. O limite superior do intervalo de confiança de 95% unilateral para o maior QTc ajustado relativamente ao placebo e corrigido relativamente ao momento basal, com base no método de correção individual (QTcI) para o fenilbutirato de glicerol, foi inferior a 10 ms, demonstrando que o fenilbutirato de glicerol não teve efeito em termos de prolongamento do QT/QTc. A sensibilidade do ensaio foi confirmada pelo prolongamento significativo do QTc do controlo positivo, a moxifloxacina.

## Eficácia e segurança clínicas

### Estudos clínicos em doentes adultos com DCU

*Estudo cruzado de não-inferioridade, em ocultação e com controlo ativo com a duração de 4 semanas (Estudo 1)*

Um estudo de não-inferioridade, cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo (Estudo 1) comparou doses equivalentes de fenilbutirato de glicerol a fenilbutirato de sódio ao avaliar os níveis de amónia venosa em 24 horas em doentes com DCU que tinham estado a tomar fenilbutirato de sódio para controlo da sua DCU antes da inclusão. Os doentes tinham de ter tido um diagnóstico de DCU envolvendo deficiências de CPS, OTC ou ASS, confirmado através de análises enzimáticas, bioquímicas ou genéticas. Os doentes tinham que apresentar ausência de evidências de hiperamoníemia no momento da inclusão e não podiam tomar medicamentos conhecidos pelo aumento dos níveis de amónia (por exemplo, valproato), aumento do catabolismo proteico (por exemplo, corticosteroides) ou de afeção significativa da depuração renal (por exemplo, probenecida).

O fenilbutirato de glicerol foi não-inferior ao fenilbutirato de sódio em termos da AUC para a amónia em 24 horas. Nesta análise foram avaliados quarenta e quatro doentes. A média das AUC de 24 horas para a amónia venosa durante a administração no estado de equilíbrio foi de 866 micromol/l\*hora e 977 micromol/l\*hora com fenilbutirato de glicerol e fenilbutirato de sódio, respetivamente (n=44, média de razão geométrica: 0,91, intervalos de confiança de 95%: 0,799, 1,034).

Consistentes com a amónia plasmática, os níveis de glutamina foram mais baixos durante o tratamento com fenilbutirato de glicerol quando comparado com fenilbutirato de sódio em cada braço do estudo cruzado (diminuição de  $44,3 \pm 154,43$  micromol/l após fenilbutirato de glicerol comparado com NaPBA;  $p=0,064$ , teste- *t* emparelhado;  $p = 0,048$ , teste de Wilcoxon *signed-rank*).

#### Estudo de extensão não controlado em regime aberto em adultos

Foi realizado um estudo a longo prazo (12 meses), não controlado, em regime aberto (Estudo 2) para avaliar o controlo mensal da amónia e as crises hiperamoniémicas ao longo de um período de 12 meses. Foram incluídos no estudo um total de 51 doentes adultos envolvendo deficiências de CPS, OTC, ASS, ASL, ARG e HHH e todos exceto 6 foram convertidos de fenilbutirato de sódio para doses equivalentes de fenilbutirato de glicerol. Os níveis venosos de amónia foram monitorizados mensalmente. Os valores médios de amónia venosa em adultos no Estudo 2 estiveram dentro dos limites normais durante o tratamento a longo prazo com fenilbutirato de glicerol (intervalo: 6-30 micromol/l). De 51 doentes adultos a participar no Estudo 2, 7 doentes (14%) comunicaram um total de 10 crises hiperamoniémicas durante o tratamento com fenilbutirato de glicerol, em comparação com 9 doentes (18%) que haviam comunicado um total de 15 crises nos 12 meses anteriores à entrada no estudo enquanto estavam a ser tratados com fenilbutirato de sódio.

#### População pediátrica

##### Estudos clínicos em doentes pediátricos com DCU

A eficácia do fenilbutirato de glicerol em doentes pediátricos com idades entre os 2 meses e os 17 anos envolvendo deficiências de OTC, ASS, ASL e ARG foi avaliada em dois estudos "switch over" entre fenilbutirato de sódio e fenilbutirato de glicerol de sequência fixa, em regime aberto (Estudos 3 e 4). O Estudo 3 teve uma duração de 14 dias e o Estudo 4 uma duração de 10 dias.

Verificou-se que o fenilbutirato de glicerol foi não-inferior ao fenilbutirato de sódio relativamente ao controlo da amónia nestes dois estudos pediátricos. Na análise agrupada dos estudos de curto prazo em crianças (Estudo 3 e Estudo 4), a amónia plasmática foi significativamente mais baixa depois da mudança para fenilbutirato de glicerol. A AUC<sub>0-24 h</sub> da amónia foi de 626,79 e 871,72 [(micromol/l)\*hora] durante o tratamento com fenilbutirato de glicerol e fenilbutirato de sódio, respetivamente ( $n = 26$ , razão das médias geométricas: 0,79; intervalos de confiança de 95%: 0,647, 0,955).

Os níveis médios de glutamina no sangue após o tratamento com fenilbutirato de glicerol comparativamente ao tratamento com fenilbutirato de sódio em  $-45,2 \pm 142,94$  micromol/ ( $p = 0,135$ , teste-*t* emparelhado;  $p = 0,114$ , teste de Wilcoxon *signed-rank*).

##### Estudos de extensão, não controlados, em regime aberto em doentes pediátricos

Foram realizados estudos a longo prazo (12 meses), não controlados e em regime aberto para avaliar o controlo mensal da amónia e crises hiperamoniémicas ao longo de um período de 12 meses em três estudos (Estudo 2, que também incluiu adultos, e extensões dos Estudos 3 e 4). Foram incluídos um total de 49 crianças, com idades entre os 2 meses e os 17 anos, com deficiências de OTC, ASS, ASL e ARG e todas exceto uma tinham sido convertidas de fenilbutirato de sódio para fenilbutirato de glicerol. Os valores médios de amónia venosa estiveram dentro dos limites normais durante o tratamento a longo prazo com fenilbutirato de glicerol (intervalo: 17-25 micromol/l). Dos 49 doentes pediátricos a participar nestes estudos de extensão, 12 doentes (25%) comunicaram um total de 17 crises hiperamoniémicas durante o tratamento com fenilbutirato de glicerol em comparação a 38 crises em 21 doentes (43%) nos 12 meses anteriores à entrada no estudo, enquanto estavam a ser tratados com fenilbutirato de sódio.

Foi realizado um estudo a longo prazo, em regime aberto (Estudo 5), para avaliar o controlo da amónia em doentes pediátricos com DCU. O estudo incluiu um total de 45 doentes pediátricos, com idades entre 1 e 17 anos com DCU, que tinham concluído o Estudo 2 e as extensões de segurança dos Estudos 3 e 4. A duração da participação no estudo variou entre 0,2 e 5,9 anos. Os níveis de amónia venosa foram monitorizados, no mínimo, a cada 6 meses. Os valores médios de amónia venosa em doentes pediátricos

no Estudo 5 situavam-se dentro dos limites normais durante o tratamento a longo prazo (24 meses) com fenilbutirato de glicerol (intervalo: 15-25 micromol/l). Dos 45 doentes pediátricos que participaram no tratamento em regime aberto com fenilbutirato de glicerol, 11 doentes (24%) comunicaram um total de 22 crises hiperamonémicas.

Num estudo clínico a longo prazo (24 meses), não controlado, em regime aberto, a segurança de RAVICTI foi avaliada em 16 doentes com idade inferior a 2 meses com DCU e 10 doentes pediátricos com idade superior a 2 meses e inferior a 2 anos com DCU.

#### Estudo em crianças com idade inferior a 2 meses

Dezasseis doentes pediátricos com idade inferior a 2 meses com DCU participaram num estudo clínico a longo prazo (24 meses), não controlado, em regime aberto. Destes doentes, 10 transitaram de fenilbutirato de sódio para RAVICTI. Três doentes não tinham sido anteriormente tratados e outros três doentes foram progressivamente descontinuados de benzoato de sódio e fenilbutirato de sódio intravenoso durante o início do tratamento com RAVICTI. Todos os doentes transitaram com êxito para RAVICTI em 3 dias, sendo a transição bem-sucedida definida como a não ocorrência de sinais e sintomas de hiperamonemia e níveis de amónia venosa inferiores a 100 micromol/l. Os níveis médios normalizados de amónia venosa em doentes pediátricos com idade inferior a 2 meses estiveram nos limites normais durante o tratamento prolongado com fenilbutirato de glicerol (intervalo: 35 micromol/l a 94 micromol/l).

Foi notificada a ocorrência de hiperamonemia em 5 (50%) participantes com idade <1 mês (todas graves mas não fatais) e 1 participante (16,7%) com idade 1-2 meses (não grave), o que é consistente com os tipos de doença mais graves diagnosticados no período neonatal. Em 4 dos 5 participantes com idade <1 mês, os possíveis fatores de risco incluíam agentes precipitantes de infeção, crise hiperamonémica no início do tratamento, e omissão da dose. Não foi notificado qualquer fator precipitante ou omissão de dose nos outros 2 participantes (1 com idade <1 mês, 1 com idade 1-2 meses). A dose foi ajustada em 3 participantes com idade <1 mês.

#### Estudo em crianças com idade dos 2 meses a menos 2 anos

Dez doentes pediátricos com idade superior a 2 meses e inferior a 2 anos com DCU participaram num estudo clínico a longo prazo (24 meses), não controlado, em regime aberto. Destes doentes, 6 transitaram de fenilbutirato de sódio para RAVICTI e 1 doente transitou de fenilbutirato de sódio e benzoato de sódio. Dois doentes não tinham sido anteriormente tratados e um doente foi progressivamente descontinuado de benzoato de sódio e fenilbutirato de sódio intravenoso durante o início do tratamento com RAVICTI.

Nove doentes transitaram com êxito para RAVICTI em 4 dias, seguidos de 3 dias de observação, num total de 7 dias, sendo a transição bem-sucedida definida como a não ocorrência de sinais e sintomas de hiperamonemia e níveis de amónia venosa inferiores a 100 micromol/l. Um doente hiperamonemia no 3º dia da dose e teve complicações cirúrgicas (perfuração intestinal e peritonite) após a colocação de tubo jejunal no 4º dia. Este doente desenvolveu crise hiperamonémica no 6º dia, tendo morrido posteriormente de sépsis resultante de peritonite não relacionada com o medicamento. Embora dois doentes tenham apresentado níveis de amónia superiores a 150 micromol/l e 111 micromol/l, respetivamente, no 7º dia, nenhum destes doentes apresentou sinais e sintomas de hiperamonemia relacionados.

Três doentes desenvolveram um total de 7 crises hiperamonémicas, definidas como a ocorrência de sinais e sintomas consistentes com hiperamonemia (tais como vômitos frequentes, diarreia, náuseas, cefaleia, letargia, irritabilidade, comportamento combativo e /ou sonolência) associados a níveis elevados de amónia venosa, necessitando de intervenção médica. As crises hiperamonémicas foram precipitadas por vômitos, infeção das vias respiratórias superiores, gastroenterite e diminuição da ingestão calórica ou não foi identificado qualquer acontecimento precipitante (3 acontecimentos). Um doente apresentou níveis de amónia venosa superiores a 100 micromol/l, mas sem associação a uma crise hiperamonémica.

As RAM estão resumidas na secção 4.8.

A reversão do compromisso neurológico pré-existente é improvável na sequência do tratamento e a deterioração neurológica pode continuar em alguns doentes.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

RAVICTI é um pró-medicamento de PBA. Após a ingestão oral, o PBA é libertado a partir da estrutura de glicerol para o trato gastrointestinal pelas lipases pancreáticas. O PBA derivado do fenilbutirato de glicerol é depois convertido por  $\beta$ -oxidação para PAA.

Em participantes adultos em jejum a receber uma dose oral única de 2,9 ml/m<sup>2</sup> de fenilbutirato de glicerol, o pico dos níveis plasmáticos de PBA, PAA e PAGN ocorreu às 2 h, 4 h e 4 h, respetivamente. Após a administração em dose única de fenilbutirato de glicerol, as concentrações plasmáticas de PBA foram quantificáveis em 15 dos 22 participantes no primeiro tempo de amostragem pós-administração (0,25 h). A concentração máxima média ( $C_{max}$ ) para PBA, PAA e PAGN foi de 37,0 microgramas/ml, 14,9 microgramas/ml e 30,2 microgramas/ml, respetivamente. Em participantes saudáveis, o fenilbutirato de glicerol intacto não foi detetado no plasma.

Em participantes saudáveis, a exposição sistémica a PAA, PBA e PAGN aumentou de uma forma dependente da dose. Na sequência de 4 ml de fenilbutirato de glicerol durante 3 dias (3 vezes ao dia [TID]), a  $C_{max}$  média e a AUC foram de 66 mcg/ml e 930 mcg•h/ml para PBA e 28 microgramas/ml e 942 mcg•h/ml para PAA, respetivamente. No mesmo estudo, na sequência de 6 ml de fenilbutirato de glicerol durante 3 dias (TID), a  $C_{max}$  média e a AUC foram de 100 mcg/ml e 1400 mcg•h/ml para PBA e 65 mcg/ml e 2.064 mcg•h/ml para PAA, respetivamente.

Em doentes adultos com DCU a receber múltiplas doses de fenilbutirato de glicerol, as concentrações máximas no plasma no estado de equilíbrio ( $C_{max, ss}$ ) de PBA, PAA e PAGN ocorreram às 8 h, 12 h e 10 h, respetivamente, após a primeira dose do dia. O fenilbutirato de glicerol intacto não foi detetável no plasma em doentes com DCU.

A modelação da farmacocinética de populações e as simulações posológicas sugerem que o PBA entra na circulação cerca de 70-75% mais lentamente quando administrado por via oral como fenilbutirato de glicerol do que como fenilbutirato de sódio e indicam ainda que a área de superfície corporal é a covariável mais significativa que explica a variabilidade da depuração de PAA.

### Distribuição

*In vitro*, a extensão de ligação a proteínas plasmáticas humanas para metabolitos marcados com <sup>14</sup>C foi de 80,6% a 98,0% para PBA (mais de 1-250 microgramas/ml) e 37,1% a 65,6% para PAA (mais de 5-500 microgramas/ml). A ligação a proteínas para PAGN foi de 7% a 12% e não foram observados efeitos de concentração.

### Biotransformação

Após a administração oral, as lipases pancreáticas hidrolisam fenilbutirato de glicerol e libertam PBA. O PBA é sujeito a  $\beta$ -oxidação em PAA, que é conjugado com glutamina no fígado e no rim, através da enzima fenilacetil-CoA: Lglutamina- N-acetiltransferase para formar PAGN. O PAGN é subsequentemente eliminado na urina.

A saturação da conjugação do PAA e glutamina para formar PAGN foi sugerida por aumentos na razão plasmática de PAA/PAGN com o aumento da dose e com o aumento da gravidade do compromisso hepático.

Em participantes saudáveis, após a administração de 4 ml, 6 ml e 9 ml 3 vezes ao dia durante 3 dias, a razão da AUC média 0-23 h de PAA/PAGN foi de 1, 1,25 e 1,6, respetivamente. Num estudo separado, em doentes com compromisso renal (Child-Pugh B e C), as razões dos valores médios da razão PAA/PAGN entre todos os doentes aos quais foram administrados 6 ml e 9 ml duas vezes ao dia variaram entre 0,96 e 1,28 e para os doentes aos quais foram administrados 9 ml duas vezes ao dia variaram entre 1,18-3,19.

Em estudos *in vitro*, a atividade específica das lipases para o fenilbutirato de glicerol foi observada na seguinte ordem decrescente: lipase triglicerídea pancreática, lipase éster carboxilo e proteína 2 relacionada com a lipase pancreática. Além disso, o fenilbutirato de glicerol foi hidrolisado *in vitro* por estearases no plasma humano. Nestes estudos *in vitro*, o desaparecimento completo do fenilbutirato de glicerol não produziu PBA molar equivalente, sugerindo a formação de metabolitos mono- ou bis-éster. Contudo, a formação de mono- ou bis-ésteres não foi estudada em humanos.

### Eliminação

A percentagem média (DP) de PBA administrado eliminado como PAGN foi aproximadamente de 68,9% (17,2) em adultos e 66,4% (23,9) em doentes pediátricos com DCU no estado de equilíbrio. PAA e PBA representaram metabolitos urinários pouco importantes, correspondendo cada um a <1% da dose de PBA administrada.

### Populações especiais

#### Compromisso hepático

Num estudo em doentes com cirrose clinicamente descompensada e encefalopatia hepática (Child-Pugh B e C), a  $C_{max}$  média de PAA foi de 144 mcg/ml (intervalo: 14-358 mcg/ml) após a administração diária de 6 ml de fenilbutirato de glicerol duas vezes ao dia, enquanto a  $C_{max}$  média de PAA foi de 292 mcg/ml (intervalo: 57-655 mcg/ml) após a administração diária de 9 ml de fenilbutirato de glicerol duas vezes ao dia. A razão dos valores médios de PAA/PAGN entre todos os doentes aos quais foram administrados 6 ml BID variou entre 0,96 e 1,28 e para os doentes aos quais foram administrados 9 ml duas vezes ao dia variou entre 1,18-3,19. Após múltiplas doses, uma concentração de PAA >200 mcg/l foi associada a uma razão de concentrações plasmáticas de PAA/PAGN superior a 2,5.

Coletivamente, estes resultados indicam que a conversão de PAA para PAGN pode estar comprometida em doentes com compromisso hepático grave e que uma razão plasmática PAA/PAGN >2,5 identifica doentes em risco de apresentar níveis elevados de PAA.

#### Compromisso renal

A farmacocinética do fenilbutirato de glicerol em doentes com compromisso da função renal, incluindo aqueles com doença renal em fase terminal (end-stage renal disease, ESRD) ou a fazer hemodiálise, não foi estudada.

#### Sexo

Em voluntários adultos saudáveis, foi encontrado um efeito do sexo para todos os metabolitos, com as mulheres a terem, em geral, concentrações plasmáticas mais elevadas para todos os metabolitos do que os homens para um determinado nível posológico. Em voluntários saudáveis do sexo feminino, a  $C_{max}$  para PAA foi 51% e 120% mais elevada do que em voluntários do sexo masculino após a administração de 4 ml e 6 ml 3 vezes ao dia durante 3 dias, respetivamente. A AUC<sub>0-23h</sub> média normalizada para a dose de PAA foi 108% mais elevada nas mulheres do que nos homens. Contudo, a posologia em doentes com DCU tem de ser individualizada com base nas necessidades metabólicas específicas e capacidade enzimática residual do doente, independentemente do sexo.

#### População pediátrica

A modelação da farmacocinética de populações e as simulações posológicas sugerem que a área de superfície corporal é a covariável mais significativa que explica a variabilidade da depuração de PAA. A



depuração de PAA foi de 7,1 L/h, 10,9 L/h, 16,4 L/h, e 24,4 L/h, respetivamente, para doentes com DCU com idades  $\leq 2$ , 3 a 5, 6 a 11 e 12 a 17 anos. Em 16 doentes pediátricos com idade inferior a 2 meses com DCU, a depuração de PAA foi de 3,8 L/h. Em 7 doentes pediátricos com idade superior a 2 meses e inferior a 2 anos que receberam RAVICTI durante até 12 meses, as concentrações de PAA, PBA e PAGN não aumentaram ao longo do período de tratamento e as concentrações medianas gerais de PAA, PBA e PAGN nestes doentes foram semelhantes às observadas em grupos pediátricos mais velhos.

O pico médio da razão entre PAA e PAGN em doentes com idade inferior a 2 meses com DCU foi superior (média: 1,65; intervalo: 0,14 a 7,07) ao dos doentes com idade superior a 2 meses e inferior a 2 anos com DCU (média: 0,59; intervalo: 0,17 a 1,21) Não foi observada toxicidade por PAA nos participantes com idade  $<2$  meses.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

#### Carcinogénese

Num estudo em ratos, o fenilbutirato de glicerol causou um aumento estatisticamente significativo da incidência de adenoma, carcinoma e uma combinação de adenoma ou carcinoma de células acinares pancreáticas em machos e fêmeas, numa dose 4,7 e 8,4 vezes a dose dos doentes adultos (6,87 ml/m<sup>2</sup>/dia com base na combinação das AUC para PBA e PAA). A incidência dos tumores referidos a seguir foi igualmente aumentada em fêmeas de rato: adenoma, carcinoma e combinação de adenoma ou carcinoma das células foliculares da tiroide, combinação de adenoma ou carcinoma cortical suprarrenal, schwannoma cervical, pólipos e combinação de pólipos ou sarcoma do estroma endométrico.

O fenilbutirato de glicerol não foi tumorigénico em doses até 1.000 mg/kg/dia num estudo de 26 dias em murganhos.

O fenilbutirato de glicerol foi testado numa série de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* e não demonstrou atividade genotóxica.

#### Compromisso da fertilidade

O fenilbutirato de glicerol não teve efeito na fertilidade ou função reprodutiva em ratos do sexo masculino e feminino em níveis de exposição clínica. Contudo, em doses orais de até 7 vezes, aproximadamente, a dose dos doentes adultos, foi observada toxicidade materna, tal como masculina, e o número de embriões não viáveis aumentou.

#### Estudos de desenvolvimento

A administração oral de fenilbutirato de glicerol durante o período de organogénese em ratos e coelhos não teve efeito no desenvolvimento embriofetal com doses 2,7 e 1,9 vezes a dose de doentes adultos, respetivamente. Contudo, foram observados toxicidade materna e efeitos secundários no desenvolvimento embriofetal, incluindo peso fetal reduzido e diminuição do número de costelas cervicais num estudo em ratos com uma dose aproximadamente 6 vezes a dose dos doentes adultos, com base na combinação das AUC para PBA e PAA. Não foram observadas anomalias no desenvolvimento em ratos até ao dia 92 após o parto na sequência da administração oral em ratos fêmeas grávidas, durante a organogénese e a lactação.

#### Estudo juvenil em animais

Num estudo juvenil em ratos com administração diária oral efetuada desde o dia 2 após o parto até ao acasalamento e gestação depois da maturidade, o peso corporal terminal encontrava-se diminuído em machos e fêmeas, de uma forma dependente da dose, em até 16% e 12%, respetivamente. A fertilidade

(número de ratas prenhes) diminuiu até 25% com uma posologia de 2,6 vezes a dose dos doentes adultos. Foi também observada toxicidade para o embrião (aumento das reabsorções) e diminuição do tamanho da ninhada.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Não existentes.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Após a primeira abertura do frasco, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 14 dias e o frasco e o seu conteúdo devem ser eliminados, mesmo que não esteja vazio.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro tipo III transparente com fecho de polietileno de elevada densidade (HDPE) à prova de crianças com dispositivo de inserção da seringa.

Cada frasco contém 25 ml de líquido.

Apresentação: 1 frasco

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Com base no volume posológico prescrito, os doentes devem ser aconselhados a obter as seringas de uso oral com a marca CE do tamanho adequado e compatíveis com o dispositivo de inserção da seringa integrado no frasco numa farmácia.

Em cada dia, deve ser utilizada uma seringa para uso oral. A seringa de uso oral não deve ser passada por água entre administrações diárias, uma vez que a introdução de água provoca a degradação do fenilbutirato de glicerol. A seringa de uso oral deve ser descartada após a última administração de cada dia.

Foi demonstrada a compatibilidade química do fenilbutirato de glicerol com as sondas nasogástricas, de gastrotomia e nasojejunais em silicone de qualidade médica. Estudos *in vitro* avaliando a percentagem de recuperação da totalidade da dose administrada através de sonda nasogástrica ou de gastrotomia demonstraram que a percentagem de dose recuperada foi >99% para doses > 1 ml e 70% para uma dose de 0,5 ml. Assim, recomenda-se que as sonda nasogástricas, nasojejunais ou de gastrotomia apenas sejam

utilizadas para administrar doses  $\geq 1$  ml. Se houver necessidade de administrar uma dose de 0,5 ml ou inferior com uma dessas sondas nasogástricas, nasojejunais ou de gastrotomia, a baixa recuperação da dose deve ser tida em conta na posologia.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Estocolmo  
Suécia

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1062/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 de novembro de 2015  
Data da última renovação: 25/08/2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

#### **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Suécia

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

#### **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

#### **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RAVICTI 1,1 g/ml líquido oral  
fenilbutirato de glicerol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Líquido oral  
1 frasco de 25 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral ou gastroentérica.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Utilizar no prazo de 14 dias após a abertura.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Estocolmo  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1062/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

RAVICTI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RAVICTI 1,1 g/ml líquido oral  
fenilbutirato de glicerol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Líquido oral  
25 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral ou gastroentérica.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Utilizar no prazo de 14 dias após a abertura.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Estocolmo  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1062/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **RAVICTI 1,1 g/ml líquido oral** fenilbutirato de glicerol

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é RAVICTI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar RAVICTI
3. Como tomar RAVICTI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar RAVICTI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é RAVICTI e para que é utilizado**

RAVICTI contém a substância ativa "fenilbutirato de glicerol", que é utilizada para tratar seis doenças do ciclo da ureia (DCU) conhecidas em adultos e crianças. As DCU incluem deficiências em certas enzimas do fígado como carbamilmfofostato sintetase I (CPS), ornitina carbamoil transferase (OTC), arginino-succinato sintetase (ASS), arginino-succinato ligase (ASL), arginase I (ARG) e ornitina translocase (síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia [HHH]).

RAVICTI tem de ser combinado com uma restrição proteica na dieta e, em alguns casos, suplementos dietéticos por exemplo, aminoácidos essenciais (arginina, citrulina, suplementos calóricos isentos de proteínas).

#### **Sobre as doenças do ciclo da ureia**

- Nas doenças do ciclo da ureia, o corpo não consegue remover o azoto das proteínas que comemos.
- Normalmente, o corpo transforma o azoto extra das proteínas num composto residual chamado "amónia". O fígado remove, então, a amónia do corpo através de um ciclo chamado "ciclo da ureia".
- Nas doenças do ciclo da ureia, o corpo não consegue produzir enzimas do fígado suficientes para remover o azoto extra.
- Isto significa que a amónia se acumula no corpo. Se a amónia não for removida do corpo, pode ser nociva para o cérebro e dar origem a uma baixa dos níveis de consciência ou coma.
- As doenças do ciclo da ureia são raras.

#### **Como funciona RAVICTI**

RAVICTI ajuda o corpo a eliminar o azoto residual. Isto reduz a quantidade de amónia no seu corpo.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar RAVICTI**

##### **Não tome RAVICTI:**

- se tem alergia ao fenilbutirato de glicerol
- se tem hiperamoniemia aguda (níveis elevados de amónia no sangue), que exige uma intervenção mais rápida (ver secção “Advertências e precauções”).

Se não tem a certeza se as situações acima se aplicam a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar RAVICTI.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar RAVICTI:

- se tem problemas com os seus rins ou fígado - isto deve-se ao facto de RAVICTI ser removido do seu corpo através dos rins e fígado
- se tem problemas com o seu pâncreas, estômago ou intestinos - estes órgãos são responsáveis pela absorção de RAVICTI para o corpo

Se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar RAVICTI.

Em alguns casos, como uma infeção pós-cirúrgica, a quantidade de amónia pode subir independentemente do tratamento com este medicamento e pode lesar o cérebro (encefalopatia hiperamoniémica).

Noutros casos, a quantidade de amónia no sangue sobe rapidamente. Neste caso, RAVICTI não impedirá o nível de amónia no seu sangue de se tornar perigosamente alto.

Níveis elevados de amónia levam a que se sinta enjoado (náuseas), tenha vontade de vomitar (vómitos) ou se sinta confuso.

**Fale com o seu médico ou vá imediatamente ao hospital se detetar algum destes sinais.**

Serão necessários testes laboratoriais para que o seu médico possa determinar e manter a dose correta para si.

### **Outros medicamentos e RAVICTI**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer dos medicamentos que se seguem, que podem ser menos eficazes quando utilizados com RAVICTI. Se toma estes medicamentos, pode necessitar de fazer análises ao sangue regularmente:

- midazolam e barbituratos - utilizados para sedação, dificuldade em dormir ou epilepsia
- contraceptivos

Informe ainda o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos, uma vez que podem aumentar a quantidade de amónia no seu corpo ou alterar a forma como RAVICTI funciona:

- corticosteroides - utilizados para tratar zonas inflamadas do corpo
- valproato - um medicamento para a epilepsia
- haloperidol - utilizado para tratar alguns problemas de saúde mental
- probenecida - para tratar níveis elevados de ácido úrico no sangue que lhe podem causar gota (“hiperuricemia”)
- inibidores da lipase (como orlistato) – utilizados para tratar a obesidade
- lipase em terapêuticas de substituição pancreática

Se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico antes de tomar RAVICTI.

### **Gravidez, contraceção e amamentação**

- Se está grávida, informe o seu médico antes de começar a tomar RAVICTI. Se engravidar enquanto estiver a tomar RAVICTI, fale com o seu médico. RAVICTI não deve ser utilizado durante a gravidez, visto que não pode ser excluído um risco para o seu bebé por nascer.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de usar um meio de contraceção eficaz durante o tratamento com RAVICTI. Fale com o seu médico sobre o melhor método de contraceção para si.
- Deve falar com o seu médico antes de planejar amamentar enquanto estiver a tomar RAVICTI. Tem de ser tomada uma decisão sobre a amamentação ou a descontinuação de RAVICTI tendo em conta o benefício do tratamento para si e o benefício da amamentação para o seu bebé. Isto deve-se ao facto de RAVICTI poder passar para o leite materno e não ser possível excluir um risco para o recém-nascido/criança.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

RAVICTI pode ter uma grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao tomar RAVICTI, pode sentir-se com tonturas ou ter dores de cabeça. Não conduza veículos nem utilize máquinas enquanto apresentar estes efeitos secundários.

## **3. Como tomar RAVICTI**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tem de seguir uma dieta especial pobre em proteínas durante o tratamento com RAVICTI.

- Esta dieta será concebida para si pelo seu médico e nutricionista.
- Tem de seguir cuidadosamente esta dieta.
- Pode precisar de tomar formulações suplementares de aminoácidos.
- Precisar-se-á de fazer um tratamento e seguir uma dieta ao longo da sua vida, a não ser que seja submetido a um transplante de fígado bem-sucedido.

### **Que quantidade tomar**

O seu médico irá dizer-lhe que quantidade de RAVICTI deve tomar em cada dia.

- A sua dose diária dependerá da sua altura e peso, da quantidade de proteína na sua dieta e da situação geral da sua doença do ciclo da ureia.
- O seu médico pode dar-lhe uma dose mais baixa se tiver problemas de rins ou fígado.
- Poderá necessitar de fazer análises regulares ao sangue para que o seu médico possa determinar a dose correta para si.
- O seu médico pode dizer-lhe para tomar RAVICTI mais de 3 vezes por dia. Em crianças pequenas, poderá ser 4 a 6 vezes por dia. Tem de existir, pelo menos, 3 horas entre cada dose.

### **Tomar este medicamento**

O seu médico irá dizer-lhe como tomar RAVICTI líquido oral. Pode ser tomado dos seguintes modos:

- por via oral
- através de um tubo que passa através da sua barriga ("abdómen") até ao estômago - chamado "sonda de gastrotomia"
- através de um tubo que passa através do seu nariz até ao estômago - chamado "sonda nasogástrica"

Tome RAVICTI por via oral exceto em caso de instrução contrária do seu médico.

### **RAVICTI e as refeições**

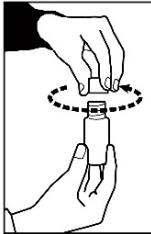
Tome RAVICTI com a refeição ou imediatamente a seguir. O medicamento deve ser dado às crianças pequenas durante a alimentação ou imediatamente a seguir.

### **Medição da dose**

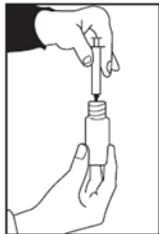


- Utilize uma seringa de uso oral para medir a sua dose.
- Deve ter o frasco de RAVICTI, juntamente com uma seringa de uso oral para administrar a quantidade correta de RAVICTI.

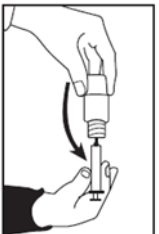
1. Abra o frasco de RAVICTI empurrando para baixo a tampa e rodando para a esquerda.



2. Coloque a ponta da seringa de uso oral no dispositivo de inserção da seringa integrado no frasco.

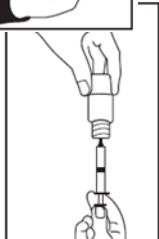


o ao contrário com a seringa de uso oral ainda inserida.

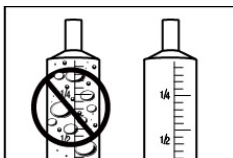


ringa de uso oral puxando o êmbolo para trás até a seringa estar cheia com a quantidade de líquido que o seu médico lhe disse para tomar.

Nota: Se possível, utilize a seringa de uso oral que tem a capacidade mais aproximada (mas não inferior) à dose recomendada (por exemplo, se a dose for de 0,8 ml, utilize uma seringa de uso oral de 1 ml).



5. Dê umas pancadinhas na seringa de uso oral para remover bolhas de ar, assegurando-se de que a seringa está cheia com a quantidade correta de líquido.

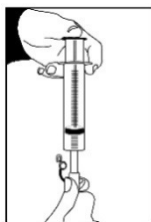


6. Engula o líquido da seringa de uso oral ou ligue a seringa de uso oral à sonda nasogástrica ou de gastrostomia.

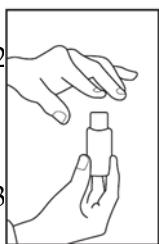


**7. Observação importante:** Não adicione ou misture RAVICTI com grandes volumes de líquidos como água ou sumo, uma vez que RAVICTI é mais pesado que a maioria dos líquidos. Misturar RAVICTI com grandes volumes de líquido pode resultar em não obter a dose completa.

8. RAVICTI pode ser adicionado a uma pequena quantidade de alimentos moles, como ketchup, formulações médicas, puré de maçã ou puré de abóbora.
9. Se o volume da sua seringa de uso oral for inferior à dose que lhe foi receitada, terá de repetir estes passos para tomar a sua dose completa. Em cada dia, utilize uma seringa para uso oral para todas as doses tomadas.
10. Depois de ter tomado a sua dose completa, beba um pouco de água para garantir que não fica medicamento na sua boca ou lave a sonda nasogástrica ou de gastrotomia com 10 ml de água utilizando uma nova seringa de uso oral. A seringa utilizada para lavar a sonda nasogástrica ou de gastrotomia não deve ser utilizada para dosagem de RAVICTI a fim de evitar o contato de água com o medicamento.



11. Feche o frasco enroscando a tampa.



12. **Observação importante:** Não passe por água a seringa de uso oral entre as doses diárias, uma vez que a água pode levar a degradação do RAVICTI. Se RAVICTI entrar em contato com água o medicamento tornará turvo em aparência. Armazene o frasco e a seringa de uso oral num local limpo entre as doses.
13. Não lave a seringa de uso oral depois da última administração do dia. Não reutilize a seringa de uso oral para a dosagem de RAVICTI no dia seguinte.
14. As restantes seringas não utilizadas devem ser guardadas para utilizar com outro frasco. Cada frasco deve ser eliminado após 14 dias.

### Se tomar mais RAVICTI do que deveria

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, fale com um médico.

Se detetar algum dos seguintes sinais, fale com um médico ou dirija-se imediatamente ao hospital, uma vez que podem ser sinais de sobredosagem ou de amónia elevada:

- sentir-se sonolento, cansado, prestes a desmaiar ou por vezes confuso
- dores de cabeça
- alterações do paladar
- problemas de audição

- sentir-se desorientado
- incapacidade de se lembrar das coisas
- condições neurológicas existentes podem piorar

#### **Caso se tenha esquecido de tomar RAVICTI**

Se se esquecer de uma dose, tome a dose esquecida logo que se lembrar. Contudo, para adultos, se a dose seguinte for daí a menos de 2 horas, salte a dose em falta e administre a dose seguinte como habitualmente.

Para crianças: se a próxima dose for daí a menos de 30 minutos, salte a dose em falta e tome a dose seguinte como habitualmente.

- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **Se parar de tomar RAVICTI**

Precisa de tomar este medicamento e seguir uma dieta especial pobre em proteínas durante toda a sua vida. Não pare de tomar RAVICTI sem falar com o seu médico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou farmacêutico se sentir qualquer destes efeitos secundários.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento:

**Frequentes:** podem afetar até 1 em 10 pessoas

- acumulação de ar ou dor no estômago, prisão de ventre, diarreia, azia, gases, vômitos, sentir-se enjoado (náuseas), dor na boca, vômito em seco
- inchaço das mãos ou pés, sentir-se cansado
- sentir-se com tonturas, dores de cabeça ou tremores
- aumento ou diminuição do apetite
- não querer comer certos alimentos
- hemorragia entre os períodos menstruais,
- acne, a pele possui um odor anormal
- as análises apresentam níveis aumentados de enzimas hepáticas, desequilíbrio de sais no sangue, níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos ("linfócitos") ou níveis baixos de vitamina D

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em 100 pessoas

- boca seca, arrotos, dores de estômago ou desconforto, alterações nas fezes como estarem gordurosas, necessidade urgente de aliviar os intestinos, defecação dolorosa, inflamação da boca e dos lábios
- sentir fome, temperatura aumentada
- afrontamentos
- dor na vesícula biliar
- dor na bexiga
- dor de costas, inchaço das articulações, espasmos musculares, dor nos braços ou nas pernas, dor nos calcanhares
- infecção viral nos intestinos
- sensação de formigueiros, sentir-se muito inquieto, sonolência, dificuldade em acordar, sentir-se sonolento, problemas na fala, sentir-se confuso, sentir-se deprimido, alteração do paladar
- os períodos menstruais param ou são irregulares
- voz alterada, hemorragias pelo nariz, nariz entupido, garganta inflamada ou dores de garganta
- queda de cabelo, transpirar mais do que o habitual, erupção cutânea com prurido
- batimento cardíaco irregular

- diminuição da função tiroideia
- perda ou ganho de peso
- as análises apresentam níveis de potássio no sangue mais altos ou mais baixos
- as análises apresentam níveis altos de triglicéridos, lipoproteínas de baixa densidade ou glóbulos brancos no seu sangue
- os exames apresentam um ECG ("eletrocardiograma") fora do normal
- as análises apresentam que o tempo de protrombina é mais longo
- as análises apresentam albumina baixa no seu sangue

#### **Efeitos indesejáveis em crianças com menos de 2 meses de idade**

Os seguintes efeitos secundários foram observados num estudo clínico com 16 doentes com menos de 2 meses de idade:

- diarreia, prisão de ventre, gases, refluxo dos conteúdos do estômago, má alimentação
- erupção da pele
- contagem baixa de glóbulos vermelhos
- contagem alta de plaquetas (pode causar coágulos no sangue)
- aumento das enzimas do fígado
- diminuição dos níveis dos aminoácidos

#### **Efeitos indesejáveis em crianças com 2 meses a menos de 2 anos de idade**

- diarreia, prisão de ventre
- eczema, estrias nas unhas, erupção na pele

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar RAVICTI**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize RAVICTI após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco após as letras “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Uma vez aberto o frasco, deve utilizar o medicamento no prazo de 14 dias após a abertura. O frasco deve ser eliminado, mesmo que não esteja vazio.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de RAVICTI**

- A substância ativa é o fenilbutirato de glicerol.
- Cada ml de líquido contém 1,1 g de fenilbutirato de glicerol. Isto corresponde a uma densidade de 1,1 g/ml.
- Não existem outros componentes.

**Qual o aspeto de RAVICTI e conteúdo da embalagem**

O líquido é introduzido num frasco de vidro incolor de 25 ml e fechado com uma tampa de plástico de abertura à prova de crianças.

De modo a garantir a posologia correta de RAVICTI, seringas com marcação CE do tamanho adequado para a dose e compatíveis com o dispositivo de inserção da seringa integrado no frasco podem ser obtidas na farmácia. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico qual tipo de seringa deve obter com base no volume posológico prescrito.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Estocolmo  
Suécia

**Fabricante**

Unimedic AB  
Storjordenvägen 2  
SE-864 31 Matfors  
Suécia

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
França

**Este folheto foi revisto pela última vez em****Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.