



El fenilbutirato de glicerol está autorizado para el tratamiento crónico con trastornos del ciclo de la urea, que permite la excreción de nitrógeno independientemente del ciclo de la urea. Estudios *in vitro* han permitido demostrar que el fenilbutirato interfiere en un determinado número de reacciones enzimáticas como por ejemplo: inhibición de la mevalonato decarboxilasa -con una consiguiente disminución de la síntesis de colesterol y de los poliprenoles-, inhibición de la colina acetiltransferasa -que puede interferir en la transmisión colinérgica-, inhibición de la Na/K ATPasa -que puede afectar a los intercambios de sodio y potasio en el túbulo proximal del riñón y del músculo cardíaco-, e inhibición de la histona deacetilasa -con un aumento considerable de la transcripción de determinados genes-, entre otros mecanismos de acción.

USO CLÍNICO

Terapia adyuvante en el tratamiento crónico de pacientes con 6 trastornos del ciclo de la urea (TCU): deficiencia de carbamoilfosfato-sintetasa (CFS), deficiencia de ornitín transcarbamilasa (OTC), deficiencia de argininosuccinato-sintetasa (ASS), deficiencia de argininosuccinato liasa (ASL), arginasa (ARG) y síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria de ornitinatranslocasa (HHH), que no se pueden tratar solamente con restricción de las proteínas alimentarias o suplementación de aminoácidos (**A**).

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

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

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis:

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.

La dosis diaria total recomendada 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). La dosis diaria total se debe dividir en cantidades equivalentes y administrar con cada comida o toma (por ejemplo, de 3 a 6 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 o mayores.

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

Dosis omitida: 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.

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 fenilbutirato de glicerol:

Estos pacientes deben recibir la dosis de fenilbutirato de glicerol 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 fenilbutirato de glicerol:

Una vez estables, con el amonio controlado, los pacientes que cambian de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio inyectable a fenilbutirato de glicerol deben recibir una dosis de fenilbutirato de glicerol en el extremo superior del intervalo de tratamiento (11,2 ml/m²/día), con análisis del amonio 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 fenilbutirato de glicerol durante 4-8 horas.
- Paso 2: 50% de la dosis de fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y el 100% de la dosis de fenilbutirato de glicerol durante 4-8 horas.
- Paso 3: interrupción del fenilacetato de sodio/benzoato de sodio y dosis completa de fenilbutirato de glicerol continuando según el esquema de alimentación durante 4-8 horas.

Vía y pauta de administración:

Vía oral o gastroentérica.

Se debe tomar con las comidas y administrar directamente por vía oral mediante una jeringa oral.

No se debe añadir este medicamento a un gran volumen de otro líquido y mezclarlo con este.

Se puede añadir a una pequeña cantidad de alimento y se debe usar en un plazo de 2 horas cuando se conserva a temperatura ambiente (25 °C).

Se puede mezclar con las fórmulas médicas bajas en proteínas indicadas en los defectos del ciclo de la urea y utilizar en un plazo de 2 horas cuando se conserva a 25 °C, o hasta 24 horas refrigerado.

Se puede administrar también mediante sonda para gastrostomía o nasogástrica para los pacientes que no puedan tomar el medicamento por la boca.

Preparación para la administración mediante sonda nasogástrica o de gastrostomía: los pacientes que puedan tragar líquidos deben tomar fenilbutirato de glicerol por vía oral, incluso aquellos que tengan una sonda nasogástrica o de gastrostomía. No obstante, si los pacientes no pueden tragar líquidos, se puede utilizar una sonda nasogástrica o de gastrostomía para administrar de la siguiente manera:

- Se debe utilizar una jeringa oral para extraer la dosis.
- La punta de la jeringa oral se debe colocar en el extremo de la sonda nasogástrica/de gastrostomía.
- Se debe usar el émbolo de la jeringa oral para administrarlo.
- Se deben emplear 10 ml de agua para que el líquido drene tras la administración.

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

CONTRAINDICACIONES

El fenilbutirato de glicerol está contraindicado en:

- Lactantes <2 meses de edad que pueden tener sistemas pancreáticos inmaduros que pueden no ser capaces de metabolizar el fármaco.
- Hipersensibilidad al principio activo.
- Tratamiento de la hiperamonemia aguda

PRECAUCIONES

- **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 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 ejemplo, 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 o el AFA y la FAG plasmáticos, así como el cociente AFA/FAG en plasma.
- **Potencial de otros medicamentos de afectar al amoniaco:**
 - **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 de forma concomitante.
 - **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:** puede inhibir la excreción renal de metabolitos de fenilbutirato de glicerol, como la FAG.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Los efectos adversos más comunes del fenilbutirato de glicerol han sido diarrea, flatulencia y dolor de cabeza. El fenilacetato, el principal metabolito de Ravicti, se ha asociado con neurotoxicidad. La dosis del fármaco debe reducirse si el paciente experimenta náuseas, vómitos, dolor de cabeza, somnolencia o confusión en ausencia de niveles elevados de amonio u otras posibles causas.
- Los efectos adversos descritos más frecuentes en niños menores de 2 meses han sido enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea, exantema, anemia, trombocitopenia, flatulencia, estreñimiento, hipertransaminasemia, hipofagia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La administración concomitante con fenilbutirato de glicerol, de midazolam, barbitúricos y anticonceptivos los efectos terapéuticos o la concentración de metabolitos de los medicamentos se pueden ver reducidos y no se pueden garantizar sus efectos completos.
- Otros medicamentos como corticoesteroides, ácido valproico, haloperidol, probenecid, inhibidores de lipasa y lipasa pueden tener potencial para afectar a la concentración de amonio.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: ninguno.

Estabilidad: 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.

Conservación: no requiere condiciones especiales de conservación.

Incompatibilidades: no procede.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 13/10/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ravicti-epar-product-information_es.pdf
- Glycerol phenylbutyrate (Ravicti) for urea cycle disorders. Med Lett Drugs Ther. 2014 Aug 18;56(1449):77-8.
- European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ravicti>

Fecha de actualización: octubre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).