

# ZMIENIA PRZEBIEG CHOROBY W KWASICACH ORGANICZNYCH

IZOWALERIANOWEJ, METYLOMALONOWEJ, PROPIONOWEJ



**Carbaglu**<sup>®</sup>  
kwas kargluminowy

Zmienia przebieg choroby w kwasicach organicznych

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO** Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH 2.1 Opis ogólny** Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego. **2.2. Skład jakościowy i ilościowy** Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.3. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Białe, wydłużone tabletki z trzema rowkami ułatwiającymi dzielenie oraz wytłoczonym oznakowaniem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE 4.1 Wskazania do stosowania** Produkt leczniczy Carbaglu jest wskazany w leczeniu: hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej; hiperamonemii spowodowanej kwasizą izowalerianową; hiperamonemii spowodowanej kwasizą metylomalonową; hiperamonemii spowodowanej kwasizą propionową. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania** Leczenie produktem Carbaglu należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych. Dawkowanie: w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej: W oparciu o doświadczenia kliniczne leczenie można rozpocząć już od pierwszego dnia życia. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc. Następnie wielkość dawki powinna być dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4). Przy przewlekłym stosowaniu leku może nie być konieczne zwiększenie dawki w celu dostosowania jej do masy ciała, tak długo jak zapewniona jest dostateczna kontrola stężenia amoniaku. Dawki dobowe wynoszą od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc. Próba wrażliwości na leczenie kwasem kargluminowym Przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia zalecane jest wykonanie próby indywidualnej wrażliwości pacjenta na działanie kwasu kargluminowego. Na przykład: u dzieci w stanie śpiączki należy rozpocząć od podawania dawki 100 do 250 mg/kg mc./dobę i oznaczać stężenie amoniaku co najmniej przed każdym podaniem leku; poziom amoniaku powinien ulec normalizacji w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia podawania leku, u pacjentów z hiperamonemią średnio nasiloną należy podać dawkę próbną od 100 do 200 mg/kg mc./dobę przez 3 dni, stosując dietę o stałej zawartości białek, i wykonywać regularne oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu (przed jedzeniem i 1 godzinę po jedzeniu); dostosować odpowiednio dawkę leku w celu utrzymania normalnego stężenia amoniaku w osoczu. w kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej: Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasizą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4). Sposób podawania: Ten lek jest przeznaczony WYŁĄCZNIE do stosowania doustnego (połknięcie lub podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne). Na podstawie danych farmakokinetycznych i doświadczeń klinicznych zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwia w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza. Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połączyć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Zawiesina ma lekko kwaśny smak. **4.3 Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze. W okresie zżywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3). **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Monitorowanie leczenia Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych. Zalecenia dietetyczne W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podażi oraz suplementacja argininy. **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.** Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji w tym zakresie. **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację** Ciąża Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały minimalny wpływ na rozwój płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Karmienie piersią Chociaż nie wiadomo czy kwas kargluminowy przenika do mleka matki, wykazano jego obecność w mleku samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Z tego względu w czasie zżywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią (patrz punkt 4.3). **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów** mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. **4.8 Działania niepożądane** Zgłaszane poniżej zdarzenia niepożądane pogrupowano z uwzględnieniem układów narządów i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości. Działania niepożądane w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej. Badania diagnostyczne Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: zwiększenie potliwości. Nie znana: wysypka. Działania niepożądane w kwasicy organicznej. Zaburzenia serca Niezbyt często: bradykardia. Zaburzenia żołądka i jelit Niezbyt często: biegunka, wymioty. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyt często: gorączka. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Nie znana: wysypka. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii w ORPHAN EUROPE, tel. 22 206 84 82, e-mail: PVPoland@orphan-europe.com oraz Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 41, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **4.9 Przedawkowanie** U jednego pacjenta leczonego kwasem kargluminowym, u którego dawka została zwiększona do 750 mg/kg mc./dobę, wystąpiły objawy zatrucia o charakterze reakcji sympatykomimetycznej: tachykardia, obfite pocenie się, wzmożone wydzielanie śluzu w oskrzelach, podwyższona temperatura ciała i niepokój ruchowy. Objawy te ustąpiły z chwilą obniżenia dawki. **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE 5.1 Właściwości farmakodynamiczne** Grupa farmakoterapeutyczna: aminokwasy i pochodne; kod ATC: A16AA05 Mechanizm działania Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego. Wykazano in vitro, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano in vivo, że kwas kargluminowy atkuje syntetazę

karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji: i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu, ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacyli obecnej w cytosolu. Rezultat działania farmakodynamicznego Inne badania przeprowadzono na szczurach w różnych warunkach doświadczalnych prowadzących do zwiększenia podażi amoniaku (głodzenie, dieta bezbiałkowa lub wysokobiałkowa). Stwierdzono, że kwas kargluminowy powoduje zmniejszenie stężeń amoniaku we krwi oraz zwiększenie stężeń mocznika we krwi i w moczu, przy czym wystąpił znaczny wzrost ilości aktyuatorów syntazy karbamoilofosforanowej w wątrobie. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania Wykazano, że u pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej kwas kargluminowy powoduje szybką normalizację stężeń amoniaku w osoczu, zazwyczaj w ciągu 24 godzin. Jeśli leczenie podjęto przed wystąpieniem nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, obserwowano normalny wzrost i rozwój psychoruchowy pacjentów. U pacjentów z kwasami organicznymi (noworodków i nie-noworodków) leczenie kwasem kargluminowym powodowało szybkie zmniejszanie stężenia amoniaku w osoczu, obniżając ryzyko powikłań neurologicznych.

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne** Właściwości farmakokinetyczne kwasu kargluminowego były badane u zdrowych ochotników płci męskiej przy wykorzystaniu zarówno produktu znakowanego radioizotopem, jak i produktu nie znakowanego. Wchłanianie Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, wchłonięciu ulega szacunkowo 30% kwasu kargluminowego. Przy tym poziomie dawki u 12 ochotników, którzy otrzymywali tabletki leku Carbaglu, stężenie leku w osoczu osiągnęło wartość szczytową 2,6 µg/ml (wartość średnia; zakres wartości 1,8-4,8) po 3 godzinach (wartość średnia; zakres wartości 2-4). Dystrybucja leku Krzywa eliminacji kwasu kargluminowego z osocza jest dwufazowa, z fazą szybką obejmującą 12 godzin po podaniu leku, po której następuje faza powolna (końcowy okres półtrwania biologicznego do 28 godzin). Nie występuje wnikanie leku do erytrocytów na drodze dyfuzji. Nie stwierdzono wiązania leku z białkami osocza. Przemiana materii Część kwasu kargluminowego podlega przemianie materii. Proponowany mechanizm przemiany materii zakłada, że zależnie od aktywności flora bakteryjna zasiedlająca jelita może inicjować proces rozkładu, doprowadzając do wytworzenia różnych produktów przemiany materii cząsteczki leku. Jednym z metabolitów zidentyfikowanych w kale jest kwas glutaminowy. Metabolity można wykryć w osoczu krwi w stężeniu szczytowym po upływie 36-48 godzin przy bardzo powolnym spadku stężenia (okres półtrwania biologicznego blisko 100 godzin). Kończym produktem przemiany materii kwasu kargluminowego jest dwutlenek węgla usuwany przez płuca. Eliminacja Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, 9% dawki zostało wydalonych w postaci niezmienionej z moczem, a do 60% dawki z kałem. Stężenia kwasu kargluminowego w osoczu oznaczano u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych, od noworodków po osoby w wieku dojrzałości, leczonych różnymi dawkami dobowymi (7 – 122 mg/kg mc./dobę). Zakres stężeń był zgodny z mierzonymi u zdrowych osób dorosłych, nawet w przypadku noworodków. Niezależnie od dawki dobowej, stężenia zmniejszały się powoli w ciągu 15 godzin do poziomu ok. 100 ng/ml.

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie** Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że preparat Carbaglu podawany doustnie w dawkach 250, 500, 1000 mg/kg mc. nie wpływa w sposób statystycznie znamienny na oddychanie, ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy. Preparat Carbaglu nie wykazywał istotnej aktywności mutagennej w szeregu prób genotoksyczności wykonanych in vitro (test Ames, analiza metafaz limfocytów ludzkich) oraz in vivo (test mikrodrożdży u szczura). Przy podawaniu pojedynczych dawek kwasu kargluminowego do 2800 mg/kg mc. doustnie i 239 mg/kg mc. dożylnie w badaniach na dorosłych szczurach nie stwierdzono przypadków śmiertelnych lub występowania nieprawidłowych objawów klinicznych. U nowonarodzonych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego dożylnie przez okres 18 dni, a także u młodych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego przez okres 26 tygodni, jako poziom bez obserwowanego działania (NOEL = No Observed Effect Level) wyznaczono dawkę 500 mg/kg/dobę, a jako poziom bez obserwowanego działania szkodliwego (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) wyznaczono dawkę 1000 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono niekorzystnego działania na płodność mężczyzn lub kobiet. U szczurów i królików nie uzyskano dowodów embriotoksyczności, toksyczności dla płodu lub teratogenności leku do poziomu dawek działających toksycznie na samice ciężarne, stanowiących 50-krotność dawki dla człowieka w przypadku szczurów i 7-krotność dawki dla człowieka w przypadku królików. Kwas kargluminowy jest wydzielany do mleka matki u szczurów w okresie laktacji, a chociaż nie stwierdzono wpływu na rozwój potomstwa, zaobserwowano pewien wpływ na masę ciała / przyrost masy ciała u potomstwa karmionego mlekiem przez samice otrzymujące dawkę leku 500 mg/kg/dzień oraz wyższą śmiertelność potomstwa karmionego przez samice otrzymujące dawkę 2000 mg/kg/dzień, która stanowiła dawkę toksyczną dla samic. Ekspozycja układowa w przypadku samic karmiących na lek po dawkach 500 i 2000 mg/kg/dzień stanowiła 25-krotność i 70-krotność oczekiwanej ekspozycji u człowieka. Nie wykonano badań rakotwórczości kwasu kargluminowego. **6. DANE FARMACEUTYCZNE 6.1 Wykaz substancji pomocniczych** Celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, hypromeloza, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylfumarat. **6.2 Niezgodności farmaceutyczne** Nie dotyczy. **6.3 Okres ważności** 36 miesięcy Po pierwszym otwarciu pojemnika z tabletkami: 3 miesiące. **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu** Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) Po pierwszym otwarciu pojemnika z tabletkami: nie zamrażać; nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C; pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią. **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania** Pojemniki z polietylenu o wysokiej gęstości na 5, 15 lub 60 tabletek zamknięte wieczkiem z polipropylenu z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zawierającym wkład osuszający. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania** Brak szczególnych wymagań. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Orphan Europe SARL, Immeuble "Le Wilson", 70, Avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux, Francja. **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EU/1/02/246/001 (15 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej), EU/1/02/246/002 (60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej), EU/1/02/246/003 (5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej). **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia: 24 stycznia 2003 r. Data przedłużenia pozwolenia: 20 maj 2008 r. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 08/09/2017.

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.