

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Карглумовая кислота Вэймейд, 200 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карглумовая кислота.

Каждая таблетка содержит 200 мг карглумовой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Таблетки двояковыпуклые продолговатой формы белого или почти белого цвета, с обеих сторон нанесено по 3 риски, с одной стороны между рисками выгравирован символ "N".

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Карглумовая кислота Вэймейд показан для терапии пациентов с гипераммониемией вследствие:

- первичного дефицита N-ацетилглутаматсинтазы;
- изовалериановой ацидемии;
- метилмалоновой ацидемии;
- пропионовой ацидемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Карглумовая кислота Вэймейд следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения нарушений обмена веществ.

Режим дозирования

При первичном дефиците N-ацетилглутаматсинтазы

Лечение можно начинать с первого дня жизни.

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет от 100 до 250 мг/кг массы тела. Коррекция дозы проводится индивидуально, до достижения нормальных значений концентрации аммиака в плазме крови.

При продолжении лечения, в случае сохранения нормальной концентрации аммиака в плазме крови, по мере увеличения массы тела пациента, дальнейшего увеличения дозы препарата может не потребоваться; рекомендуемая суточная доза в таких случаях составляет от 10 до 100 мг/кг массы тела пациента.

Тест на чувствительность к карглумовой кислоте

Перед началом любого длительного лечения рекомендуется проверить индивидуальную чувствительность к карглумовой кислоте.

Например:

- В случае если ребенок находится в коматозном состоянии, начальная доза карглумовой кислоты рекомендуется в диапазоне от 100 до 250 мг/кг/сутки,

контроль концентрации аммиака следует проводить не реже, чем перед каждым введением препарата; концентрация аммиака должна снизиться до нормальных значений в течение нескольких часов от момента введения препарата Карглумовая кислота Вэймейд.

- Пациенту с умеренной степенью гипераммониемии вводят тест-дозу от 100 до 200 мг/кг/сутки в течение 3 дней на фоне диеты с постоянным введением белка, проводится контроль концентрации аммиака в плазме крови (до и через 1 час после приёма пищи); коррекцию дозы препарата проводят до достижения нормальной концентрации аммиака в крови.

При изовалериановой ацидемии, метилмалоновой ацидемии и пропионовой ацидемии

У пациентов с органической ацидезией лечение следует начинать с момента развития гипераммониемии. Начальная суточная доза должна составлять 100 мг/кг массы тела пациента с постепенным повышением при необходимости до 250 мг/кг массы тела.

В дальнейшем проводится индивидуальная коррекция дозы карглумовой кислоты для поддержания нормальной концентрации аммиака в плазме крови.

Дети

Лечение можно начинать с первых дней жизни.

Способ применения

Препарат Карглумовая кислота Вэймейд предназначен ТОЛЬКО для приёма внутрь (путём проглатывания или введения через назогастральный зонд с помощью шприца).

Рекомендуется разделить общую суточную дозу на 2 дозы. Чтобы подобрать необходимую дозу, в большинстве случаев достаточно разломать таблетку пополам. Не допускается разламывать таблетку на 4 части. Таблетки принимают перед приёмом пищи или кормлением, предварительно растворив как минимум в 5–10 мл воды. Приготовленную суспензию следует немедленно принять внутрь или быстро ввести через назогастральный зонд с помощью шприца.

Суспензия имеет кисловатый вкус. Нельзя применять таблетки, не растворив их предварительно в воде.

Флакон должен быть укупорен герметично для защиты от действия влаги. На упаковке следует написать дату вскрытия флакона.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет);
- в период беременности.

Особые указания

Клиническое наблюдение

Необходимо регулярно определять концентрацию аммиака и аминокислот в плазме крови, не допуская отклонений от нормальных значений. В связи с тем, что имеются очень ограниченные данные по безопасности карглумовой кислоты, необходимо контролировать

функцию печени, почек, сердца, включая оценку гематологических показателей.

Особенности питания

При нарушениях всасывания белка может потребоваться ограничение приёма белка, а также дополнительный приём средств, содержащих аргинин.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении карглумовой кислоты у беременных нет. В исследованиях на животных выявлено минимальное эмбриотоксическое действие. Применение карглумовой кислоты во время беременности возможно только в случае крайней необходимости. Терапия препаратом Карглумовая кислота Вэймейд должна проводиться под особым контролем.

Лактация

Карглумовая кислота проникает в молоко лактирующих крыс. Нет данных о проникновении карглумовой кислоты в грудное молоко человека. Применение препарата Карглумовая кислота Вэймейд в период грудного вскармливания противопоказано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Карглумовая кислота Вэймейд не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) нежелательные реакции классифицированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/10$, но $< 1/100$), нечасто ($\geq 1/100$, но $< 1/1000$), редко ($\geq 1/1000$, но $< 1/10\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

При первичном дефиците N-ацетилглутаматсинтазы

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: повышенное потоотделение Частота неизвестна: кожная сыпь
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто: повышение активности «печёночных» трансаминаз

При изовалериановой, метилмалоновой и пропионовой ацидемии

Нарушения со стороны сердца	Нечасто: брадикардия
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто: диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна: кожная сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто: лихорадка

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 723-51-32

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

У одного пациента, получавшего карглумовую кислоту, при увеличении дозы до 750 мг/кг/сутки возникли симптомы интоксикации, которые можно охарактеризовать как симпатомиметическая реакция: тахикардия, обильное потоотделение, усиление бронхиальной секреции, повышение температуры тела и беспокойство. Эти симптомы исчезли после снижения дозы.

Лечение

В остром периоде – искусственное вызывание рвоты и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота нет. При необходимости – симптоматическое лечение в условиях стационара.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; аминокислоты и их производные.

Код АТХ: A16AA05.

Механизм действия

Карглумовая кислота является структурным аналогом N-ацетилглутамата, который является естественным активатором карбамоилфосфатсинтетазы (КФС), первого фермента в цикле превращения мочевины.

В исследованиях *in vitro* показано, что карглумовая кислота повышает активность КФС печени. Несмотря на более низкую способность КФС связываться с карглумовой кислотой

по сравнению с N-ацетилглутаматом, в исследовании *in vivo* установлено, что при аммониевой интоксикации защитное действие и повышение активности КФС у карглумовой кислоты значительно более выражены по сравнению с N-ацетилглутаматом.

Это можно объяснить следующими наблюдениями:

- Митохондриальная мембрана более проницаема для карглумовой кислоты, чем для N-ацетилглутамата.
- Карглумовая кислота более устойчива, чем N-ацетилглутамат, к гидролизу аминоксилазой, присутствующей в цитозоле.

Фармакодинамические эффекты

В доклинических исследованиях, проводившихся в условиях, способствующих повышенной концентрации аммиака в крови экспериментальных животных (голод, диета с исключением белка или с высоким содержанием белка), было показано, что введение карглумовой кислоты снижает концентрацию аммиака в крови и повышает концентрацию мочевины в плазме крови и её содержание в моче. При этом наблюдалось значительное повышение содержания активаторов карбамоилфосфатсинтетазы в печени. Показано, что у пациентов с дефицитом N-ацетилглутаматсинтазы применение карглумовой кислоты способствует быстрой нормализации концентрации аммиака в плазме крови, обычно в течение 24 часов. В случае когда лечение таких пациентов начинается до развития стойкого поражения головного мозга, психомоторное развитие и рост пациентов нормализуются. У пациентов с ацидезией, развивающейся при нарушении выведения органических кислот (у новорождённых и детей старше 1 месяца), лечение карглумовой кислотой сопровождается быстрым снижением концентрации аммиака в крови, уменьшая риск неврологических осложнений.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного приёма внутрь в дозе 100 мг/кг массы тела всасывается приблизительно 30 % карглумовой кислоты. У 12 добровольцев, получавших карглумовую кислоту в этой дозе, среднее значение максимальной концентрации карглумовой кислоты в плазме крови составляло 2,6 мкг/мл (в диапазоне 1,8–4,8 мкг/мл) и достигалось через 3 часа (диапазон 2–4 часа). Концентрацию карглумовой кислоты в плазме крови определяли у пациентов всех возрастных групп, включая новорождённых и подростков, после приёма в широком диапазоне доз (7–122 мг/кг в сутки). Диапазон концентраций у новорождённых соответствовал таковому у взрослых здоровых добровольцев. Независимо от величины суточной дозы в течение 15 часов концентрация карглумовой кислоты медленно снижалась до значений около 100 нг/мл.

Распределение

Ожидаемый объём распределения в организме человека составляет около 2657 л. Диффузия в эритроциты отсутствует. Связывание с белками плазмы не определялось.

Биотрансформация

Часть введённой дозы карглумовой кислоты подвергается метаболизму. Предполагается, что бактериальная флора кишечника может в зависимости от своей активности участвовать в инициации процесса распада карглумовой кислоты с образованием метаболитов на разных его этапах. Одним из метаболитов является глутаминовая

кислота, она выводится через желудочно-кишечный тракт. Максимальные концентрации метаболитов определяются в плазме крови через 36–48 часов.

Конечным продуктом метаболизма карглумовой кислоты является диоксид углерода, который выводится лёгкими.

Элиминация

После однократного приёма карглумовой кислоты в дозе 100 мг/кг массы тела пациента в неизменном виде выводится около 9 % введённой дозы действующего вещества через почки и около 60 % – через кишечник. Метаболиты выводятся в течение длительного времени (период полувыведения – около 100 часов).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая.

Кроскармеллоза натрия.

Натрия лаурилсульфат.

Кремния диоксид коллоидный.

Натрия стеарилфумарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После первого вскрытия флакона с таблетками – хранить 1 месяц.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флакон) для защиты от влаги. Не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 15, 60 таблеток во флаконе (полиэтилен высокой плотности) с завинчивающейся крышкой (полипропилен) с вкладышем, с защитой от детей, внутрь помещены 2 стрипа с влагопоглотителем (силикагель). Один флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Waymade Plc Вэймейд ПиЭлСи

Sovereign House, Miles Gray Road, Basildon, Essex, SS14 3FR, United Kingdom
Хаус, Майлз Грей Роуд, Базилдон, Эссекс, SS14 3FR, Великобритания info@waymade.co.uk

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «АХЕФарм»
пр. Победителей, д. 17, офис 1216
220004, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: +375 (17) 270-14-56
Электронная почта: safety@axepharm.com

Республика Казахстан
ТОО «entrypoint»
Ауэзовский район, микрорайон 3, д. 60, кв. 28
050000, г. Алматы, Республика Казахстан
Тел.: +7 (700) 688-57-72
Электронная почта: info@entrypoint.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Карглумовая кислота Вэймейд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет <https://eec.eaeunion.org/>.