

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

Аммолиджен, 200 мг, таблетки диспергируемые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карглумовая кислота

Каждая таблетка содержит 200 мг карглумовой кислоты.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с тремя рисками с обеих сторон.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

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

Аммолиджен показан для лечения гипераммониемии у взрослых и детей на фоне:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Аммолиджен должно быть осуществляться врачом-специалистом, имеющим опыт лечения метаболических нарушений.

Режим дозирования

Доза препарата подбирается индивидуально, до достижения нормальных значений концентрации аммиака в крови.

Гипераммониемия при первичном дефиците N-ацетилглутаматсинтетазы

Лечение можно начинать с первого дня жизни.

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Аммолиджен составляет 100-250 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 при этом составляет 10-100 мг/кг массы тела пациента.

Тест с применением карглумовой кислоты

Следует проводить оценку индивидуальной эффективности и переносимости карглумовой кислоты до начала длительного лечения.

В случае если ребенок находится в коматозном состоянии, начальная доза карглумовой кислоты рекомендуется в диапазоне 100-250 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.

Пациентам с умеренной степенью гипераммониемии вводят тест-дозу 100-200 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 ч после приема пищи); коррекцию дозы препарата проводят до достижения нормальной концентрации аммиака в крови.

Гипераммониемия при изовалериановой, метилмалоновой и пропионовой ацидемии

У пациентов с ацидезией лечение следует начинать с момента развития гипераммониемии. Начальная суточная доза препарата Аммолиджен 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.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки принимают перед приемом пищи или кормлением, предварительно растворив их как минимум в 5-10 мл воды. Приготовленная суспензия хранению не подлежит, ее следует немедленно принять или ввести через назогастральный зонд с помощью шприца. Суспензия имеет кисловатый вкус.

Основываясь на фармакокинетических данных о клиническом опыте, суточную дозу рекомендуется разделить на 2-4 дозы.

Чтобы подобрать необходимую дозу, в большинстве случаев достаточно разломить таблетку пополам. В некоторых случаях подбора назначенной врачом дозы нужно разломить таблетку на 4 части.

Флакон должен быть укупорен герметично для защиты от действия влаги.

На упаковке следует написать дату вскрытия флакона.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к карглумовой кислоте или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Аммолиджен следует применять с осторожностью:

- у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет);
- в период беременности.

Необходимо регулярно определять концентрацию аммиака и аминокислот в плазме крови, не допуская отклонений от нормальных значений.

В связи с тем, что в настоящее время сведения по безопасности карглумовой кислоты весьма ограничены, в процессе лечения необходимо контролировать функцию печени, почек, сердца, а также оценивать гематологические параметры.

При нарушениях переносимости белка может потребоваться ограничение его приема, а также дополнительный прием средств, содержащих аргинин.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении карглумовой кислоты у беременных нет. В исследованиях на животных выявлено минимальное эмбриотоксическое действие. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Аммолиджен беременным женщинам.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли карглумовая кислота с грудным молоком, однако, поскольку она присутствует в молоке лактирующих крыс грудное вскармливание во время применения карглумовой кислоты противопоказано.

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

Исследований по изучению влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Перечень нежелательных реакций

Оценка нежелательных реакций классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основе имеющихся данных оценить невозможно).

Первичный дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенное потоотделение; частота неизвестна – кожная сыпь.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Изовалериановая, метилмалоновая и пропионовая 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 лекарственного 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
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 800 550 99 03
e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

У одного пациента при применении карглумовой кислоты после повышения дозы до 750 мг/кг/сутки развились симптомы интоксикации, которые можно охарактеризовать как симпатомиметическую реакцию: тахикардия, обильное потоотделение, повышенная бронхиальная секреция, повышенная температура тела и беспокойство. Эти симптомы разрешились 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

Фармакологическая 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 (НАГ) естественного активатора карбамоилфосфатсинтетазы (КФС), катализирующий первый этап цикла превращения мочевины.

В исследования *in vitro* показано, что карглумовая кислота повышает активность КФС печени. Несмотря на более низкую способность КФС связываться с карглумовой кислотой по сравнению с НАГ, в исследовании *in vivo* установлено, что при аммониевой интоксикации защитное действие и повышение КФС у карглумовой кислоты значительно более выражены по сравнению с НАГ. Отмеченные данные могут объясняться следующими наблюдениями: во-первых, тем, что проницаемость карглумовой кислоты через мембрану митохондрий выше чем у НАГ, а во-вторых, тем, что карглумовая кислота более устойчива к гидролизу под действием аминоксилазы, содержащейся в цитозоле.

Фармакодинамические эффекты

В доклинических исследованиях, проводившихся в условиях, способствующих повышенной концентрации аммиака в крови экспериментальных животных (голод, безбелковая диета или диета с высоким содержанием белка), было показано, что введение карглумовой кислоты снижает концентрацию аммиака в крови и повышает концентрацию мочевины в плазме крови и ее содержание в моче. При этом наблюдалось значительное повышение содержания активаторов КФС в печени.

Показано, что у пациентов с дефицитом НАГ-синтетазы применение карглумовой кислоты способствует быстрой нормализации концентрации аммиака в плазме крови (обычно в течение 24 ч). В случае, когда лечение таких пациентов начинается до развития стойкого поражения головного мозга, психомоторное и физическое развитие пациентов нормализовывалось. У пациентов с ацидезией, развивающейся при нарушении выведения органических кислот (у новорожденных и детей старше 1 мес.), лечение карглумовой кислотой сопровождается быстрым снижением концентрации аммиака в крови, уменьшая риск неврологических осложнений.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного приема 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 ($C_{\max}$) составляло 2,6 мкг/л (1,8-4,8 мкг/мл) и достигалось через 3 ч (2-4 ч). Концентрацию карглумовой кислоты в плазме крови определяли у пациентов всех возрастных групп, включая новорожденных и подростков, после приема в широком диапазоне доз (7-122 мг/кг/сутки). Диапазон концентраций у новорожденных соответствовал таковому у взрослых здоровых добровольцев. Независимо от величины суточной дозы, в течение 15 ч концентрация карглумовой кислоты медленно снижалась до значений около 100 нг/мл.

Распределение

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

Биотрансформация

Часть введенной 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 этапах.

Одним из метаболитов является глутаминовая кислота, она выводится через желудочно-кишечный тракт. $C_{\max}$ метаболитов определяются в плазме крови через 36-48 ч. Конечным продуктом метаболизма карглумовой кислоты является диоксид углерода, который выводится легкими.

Элиминация

После однократного приема карглумовой кислоты в дозе 100 мг/кг массы тела пациента, в неизмененном виде выводится около 9 % введенной дозы действующего вещества через почки и около 60 % – через кишечник. Метаболиты выводятся в течение длительного времени ($T_{1/2}$ – около 100 ч).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микrokристаллическая целлюлоза, тип 200

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Гипромеллоза

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После первого вскрытия

Вскрытую банку с препаратом хранить не более 3 месяцев при температуре не выше 30 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2-8 °C).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 15 или 60 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (HDPE) для лекарственных средств с крышкой с влагопоглотителем или крышкой без влагопоглотителя с влагопоглотителем в пакете. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел./факс: (495) 984-28-40, 984-28-41

E-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел./факс: (495) 984-28-40, 984-28-41

E-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003379)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 10 октября 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аммолиджен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>