

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карбаглу, 200 мг, таблетки диспергируемые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карглумовая кислота.

Каждая таблетка содержит 200 мг карглумовой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Продолговатые с закругленными краями, двояковыпуклые таблетки, от белого до почти белого цвета, с тремя рисками на обеих сторонах и четырьмя гравировками в виде буквы «С» на одной стороне, расположенными по обеим сторонам от каждой риски.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Карбаглу показан к применению у взрослых, детей в возрасте от 0 лет для лечения гипераммониемии вследствие:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Карбаглу следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения нарушений обмена веществ.

Режим дозирования

Взрослые

При первичном дефиците N-ацетилглутаматсинтазы

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет от 100 мг/кг до 250 мг/кг массы тела.

Коррекция дозы проводится индивидуально, до достижения референсных значений концентрации аммиака в плазме крови (см раздел 4.4).

При продолжении лечения, в случае сохранения референсных значений 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 пациент 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 референсных значений в течение нескольких часов от момента введения препарата Карбаглю.
- 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 приема пищи); коррекцию дозы препарата проводят до достижения референсных значений концентрации аммиака в крови.

Гипераммониемия при изовалериановой ацидемии, метилмалоновой ацидемии и пропионовой ацидемии:

У пациентов с органической ацидемией 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 референсных значений концентрации аммиака в плазме крови (см раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Карбаглю у пациентов с нарушением функции почек. При почечной недостаточности следует корректировать дозу в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

- Пациенты с нарушением функции почек умеренной степени (СКФ: 30-59 мл/мин):
 - рекомендуемая начальная доза препарата составляет от 50 мг/кг/сутки до 125 мг/кг/сутки для пациентов с гипераммониемией вследствие дефицита N-ацетилглютаматсинтазы или с органической ацидемией;
 - при длительном применении суточная доза препарата должна находиться в диапазоне от 5 мг/кг/сутки до 50 мг/кг/сутки и корректироваться индивидуально для поддержания референсных значений концентрации аммиака в плазме крови.
- Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ $\leq$ 29 мл/мин):
 - рекомендуемая начальная доза препарата составляет от 15 мг/кг/сутки до 40 мг/кг/сутки для пациентов с гипераммониемией вследствие дефицита N-ацетилглютаматсинтазы или с органической ацидемией;
 - при длительном применении суточная доза препарата должна находиться в диапазоне от 2 мг/кг/сутки до 20 мг/кг/сутки и корректироваться индивидуально для поддержания референсных значений концентрации аммиака в плазме крови.

Дети

Дети от 0 до 18 лет

Лечение можно начинать с первых дней жизни.

Режим дозирования для детей в возрасте от 0 до 18 лет не отличается от режима дозирования

для взрослых.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Карбаглу предназначен ТОЛЬКО для приема внутрь (путем проглатывания или введения через назогастральный зонд с помощью шприца).

Рекомендуется разделить общую суточную дозу на 2-4 дозы. Чтобы подобрать необходимую дозу, в большинстве случаев достаточно разломить таблетку пополам. В некоторых случаях для подбора назначенной врачом дозы нужно разломить таблетку на 4 части. Таблетки принимают перед приемом 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 каким-либо другим компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1.
- период грудного вскармливания (см. разделы 4.6 и 5.3).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Карбаглу следует применять с осторожностью:

- У пациентов пожилого возраста (> 65 лет);
- В период беременности.

Клиническое наблюдение

Необходимо регулярно определять концентрацию аммиака и аминокислот в плазме крови, не допуская отклонений от референсных 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 приема белка, а также дополнительный прием средств, содержащих аргинин.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью доза препарата Карбаглу должна быть снижена (см. раздел 4.2).

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 (см. раздел 5.3). Применение карглумовой кислоты во время беременности возможно только в случае крайней

необходимости. Терапия препаратом Карбаглу должна проводиться под особым контролем.

Лактация

Карглумовая кислота проникает в молоко лактирующих крыс (см. раздел 5.3). Нет данных о проникновении карглумовой кислоты в грудное молоко человека. Применение препарата Карбаглу в период грудного вскармливания противопоказано. (см. раздел 4.3).

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

Табличное резюме 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).

При первичном дефиците N-ацетилглутаматсинтетазы

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

При изовалериановой, метилмалоновой и пропионовой ацидемии

Нарушения со стороны сердца	<i>Нечасто:</i> брадикардия
Желудочно-кишечные нарушения	<i>Нечасто:</i> диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Частота неизвестна:</i> кожная сыпь
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>Нечасто:</i> 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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 ее содержание в моче. При этом наблюдалось значительное повышение содержания активаторов карбамоилфосфатсинтетазы в печени. Показано, что у пациентов с дефицитом N-ацетилглутамат-синтетазы 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 новорожденных 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 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 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 новорожденных и подростков, после приема в широком диапазоне доз (7-122 мг/кг в сутки). Диапазон концентраций у новорожденных 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

Кривая выведения карглумовой кислоты из плазмы имеет двухфазный характер: быстрая фаза в течение первых 12 часов после приема, за которой следует медленная фаза (конечный период полувыведения до 28 часов). Диффузия в эритроциты отсутствует. 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 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 легкими.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Было выполнено сравнение фармакокинетики карглумовой кислоты после приема однократной дозы 40 мг/кг или 80 мг/кг у пациентов с нарушением функции почек и у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек. Ниже в таблице приводятся обобщенные данные максимальной концентрации (C_{max}) и среднего геометрического значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC_{0-T}) для карглумовой кислоты. Отношения средних геометрических (90 % доверительный интервал (ДИ)) AUC_{0-T} у пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени по сравнению с соответствующими значениями у участников контрольной группы с нормальной функцией почек составили приблизительно 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) и 6,9 (4,79, 9,96) соответственно. Почечный клиренс (CL_r) у пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени по сравнению с участниками с

нормальной функцией почек был ниже соответственно в 0,21 (21%), 0,47 (47%) и 0,85 (85%) раза. Полагается, что изменения фармакодинамики карглумовой кислоты, связанные с нарушением функции почек, являются клинически значимыми, и пациентам с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени необходимо корректировать дозы и/или интервал дозирования (см. раздел (4.2)).

Средние значения ($\pm$ SD) $C_{\max}$ и AUC_{0-T} карглумовой кислоты после однократного приема внутрь препарата Карбаглю в дозах 80 мг/кг или 40 мг/кг у пациентов с нарушением функции почек и соответствующих участников контрольной группы с нормальной функцией почек.

Параметры фармакодинамики	Нормальная функция почек (1a) N=8	Нарушение функции почек легкой степени N=7	Нарушение функции почек умеренной степени N=6	Нормальная функция почек (1b) N=8	Нарушение функции почек тяжелой степени N=6
	80 мг/кг			40 мг/кг	
$C_{\max}$ (нг/мл)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC_{0-T} (нг×ч/мл)	28312,7 (6204,1)	53559,3 (20267,2)	80543,3 (22587,6)	20212,0 (6185,7)	144924,6 (65576,0)

5.3 Данные доклинической безопасности

Результаты исследований фармакологической безопасности показали, что пероральное применение препарата Карбаглю в дозах 250, 500, 1000 мг/кг не оказывало статистически значимого влияния на дыхательную систему, центральную нервную систему и сердечно-сосудистую систему.

Исследования генотоксичности, проведенные *in vitro* (тест Эймса, метафазный анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека) и *in vivo* (микроядерный тест, проведенный на крысах) не показали признаков значимого мутагенного действия препарата Карбаглю.

Однократное введение карглумовой кислоты взрослым крысам в дозах до 2800 мг/кг внутрь и 239 мг/кг внутривенно не привело к летальным исходам или появлению каких-либо клинических признаков. У новорожденных крыс, ежедневно получавших карглумовую кислоту через желудочный зонд в течение 18 дней, а также у молодых крыс, ежедневно получавших карглумовую кислоту в течение 26 недель, максимальная доза, не вызывающая наблюдаемых эффектов (NOEL), составляла 500 мг/кг/сут, а максимальная доза, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) — 1000 мг/кг/сут.

Не наблюдалось нежелательного влияния препарата на фертильность самцов или самок. Данные доклинических исследований репродуктивной токсичности, проведенные на кроликах и крысах, не показывают эмбриотоксичность, фетотоксичность и тератогенность при применении доз, токсичных для материнского организма, что составило дозы для крыс в 50 раз выше, чем дозы рекомендованные для человека и дозы для кроликов в 7 раз выше, чем дозы, рекомендованные для человека.

Карглумовая кислота проникает в молоко лактирующих крыс, и несмотря на отсутствие изменений параметров развития было отмечено влияние на массу тела потомства (наблюдался прирост массы тела), находившегося на грудном вскармливании у самок, получавших препарат в дозе 500 мг/кг/сут. Кроме того, была отмечена более высокая смертность у потомства, рожденного самками, получавшими препарат в токсичной для беременных дозе 2000 мг/кг/сут. Системная экспозиция у материнских особей после введения препарата в дозах 500 мг/кг/сутки и 2000 мг/кг/сутки в 25 и 70 раз соответственно превышала ожидаемую экспозицию у человека.

Исследования канцерогенности карглумовой кислоты не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая

натрия лаурилсульфат

гипромеллоза

кроскармеллоза натрия

кремния диоксид коллоидный

натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С.

После первого вскрытия флакона хранить не более трех месяцев при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5,15,60 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности белого цвета с завинчивающимися крышками из полипропилена, содержащими влагопоглотитель (гранулированный силикагель) и полипропиленовый фиксатор (контроль первого вскрытия).

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачке картонной, с возможным наличием элементов контроля первого вскрытия (специальные стикеры) на пачке.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Рекордати Рэа Дизизез, Франция

Recordati Rare Diseases, France

Tour Hekla, 52 avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Русфик»

123610, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ.

Телефон: +7 (495) 249 06 59

Электронная почта : PVRussia@recordati.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Карбаглу доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).