

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карбамилглутамат-Дж, 200 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карглумовая кислота

Каждая таблетка содержит 200 мг карглумовой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен 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

Лекарственный препарат Карбамилглутамат-Дж 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 Карбамилглутамат-Дж должно 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 Карбамилглутамат-Дж 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 Карбамилглутамат-Дж 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 Карбамилглутамат-Дж 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 имеются очень ограниченные данные по безопасности карглумовой кислоты, необходимо контролировать функцию печени, почек, сердца, включая оценку гематологических показателей.

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

Данные по лекарственному взаимодействию карглумовой кислоты отсутствуют.

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 Карбамилглутамат-Дж 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 Карбамилглутамат-Дж в период грудного вскармливания 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

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).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Первичный дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы</i>		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	повышенное потоотделение
	частота неизвестна	кожная сыпь
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	повышение активности «печеночных» трансаминаз
<i>Изовалериановая, метилмалоновая и пропионовая ацидемии</i>		
Нарушения со стороны сердца	нечасто	брадикардия
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частота не известна	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» для данного 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:

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

Уполномоченная организация: 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»:
<http://www.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), который является естественным активатором карбамоилфосфатсинтетазы (КФС), первого фермента в цикле 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 желудочнокишечный 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 неизменном 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

Целлюлоза микрокристаллическая (тип М112D+)

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-105)

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После первого вскрытия

Вскрытый флакон с препаратом хранить не более 3 месяцев при температуре не выше 30 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 15 или 60 таблеток вместе с силикагелем (2 контейнера с силикагелем по 1 г каждый) во флакон из полиэтилена высокой плотности, запечатанный защитным диском из фольги и укупоренный крышкой из полипропилена, снабженной устройством для защиты от вскрытия флакона детьми.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

Электронная почта: info@jodas.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

Электронная почта: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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