

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Carglúmico Waymade 200 mg comprimidos dispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Cada comprimido contiene 200 mg de ácido carglúmico.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene hasta 3 mg de sodio (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable

Los comprimidos son blancos o blanquecinos y alargados, de 18 mm x 6 mm, con tres marcas ranuradas en ambos lados y grabados con “N” por una de sus caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ácido carglúmico 200 mg comprimidos dispersables está indicado en el tratamiento de hiperamoniemia debida a una deficiencia primaria de la N-acetilglutamato sintasa.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Ácido carglúmico 200 mg comprimidos dispersables debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos metabólicos.

Posología:

- Para la deficiencia de la N-acetilglutamato sintasa.

Según la experiencia clínica, el tratamiento puede comenzar incluso desde el primer día de vida. La dosis inicial debe ser de 100 mg/kg hasta 250 mg/kg si es necesario.

Posteriormente debe ajustarse individualmente a fin de mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales (ver sección 4.4).

A largo plazo, puede no ser necesario aumentar la dosis según el peso corporal siempre que se consiga un control metabólico adecuado; las dosis diarias oscilan de 10 mg/kg a 100 mg/kg.

Prueba de respuesta al ácido carglúmico

Se recomienda comprobar la respuesta individual al ácido carglúmico antes de iniciar un tratamiento a largo plazo. Por ejemplo:

- En un niño en coma, comenzar con una dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día y medir la concentración plasmática de amoníaco al menos antes de cada administración; debe normalizarse a las pocas horas de iniciar el tratamiento con ácido carglúmico 200 mg comprimidos dispersables.
- En un paciente con hiperamoniemia moderada, administrar una dosis de prueba de entre 100 y 200 mg/kg/día durante 3 días con una administración constante de proteínas y determinar repetidamente la concentración plasmática de amoníaco (antes y 1 hora

después de la comida); ajustar la dosis a fin de mantener niveles plasmáticos de amoníaco normales.

Forma de administración:

Este medicamento se debe administrar ÚNICAMENTE por vía oral (por ingestión o a través de una sonda nasogástrica usando una jeringa, si es necesario).

Basándose en los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica, se recomienda dividir la dosis diaria total entre dos y cuatro dosis a administrar antes de las comidas. La división de los comprimidos por la mitad permite la mayor parte de los ajustes posológicos necesarios. Ocasionalmente, puede ser también útil el uso de cuartos de comprimido para ajustar la posología prescrita por el médico.

Los comprimidos se pueden dispersar en un mínimo de 5-10 ml de agua y se pueden ingerir inmediatamente o administrarse mediante una administración rápida con una jeringa a través de una sonda nasogástrica.

La suspensión tiene un sabor ligeramente ácido.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

La lactancia está contraindicada durante el uso del ácido carglúmico (ver secciones 4.6 y 5.3).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Control terapéutico

Los niveles plasmáticos de amoníaco y aminoácidos deben mantenerse dentro de los límites normales.

Debido a que se dispone de pocos datos acerca de la seguridad del ácido carglúmico, se recomienda una vigilancia sistemática de las funciones hepática, renal y cardíaca y de los parámetros hematológicos.

Tratamiento nutricional

Pueden estar indicados la restricción proteica y los suplementos de arginina en caso de baja tolerancia a las proteínas.

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene hasta 3 mg de sodio por dosis, equivalente al 0.15% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada por la OMS

La dosis máxima diaria de este medicamento equivale al 20% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada por la OMS.

Ácido carglúmico 200 mg comprimidos dispersables se considera alto en sodio. Esto deberá ser tenido en cuenta especialmente por pacientes con dietas bajas en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han efectuado estudios de interacciones específicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al uso del ácido carglúmico.

Los estudios en animales han revelado una toxicidad para el desarrollo mínima (ver sección 5.3).

Deberá prestarse especial atención a la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

Aunque se desconoce si el ácido carginámico se secreta en la leche humana, ha resultado estar presente en la leche de las ratas en período de lactancia (ver sección 5.3). Por lo tanto, la lactancia está contraindicada durante el uso del ácido carginámico (ver sección 4.3).

Fertilidad

No existen datos en humanos sobre el efecto de ácido carginámico sobre la fertilidad. En ratas no se han observado efectos adversos en ratones machos o hembras con el tratamiento de ácido carginámico (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas se enumeran a continuación, conforme a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- Reacciones adversas en la deficiencia de la N-acetilglutamato sintasa

| | |
|---|--|
| Exploraciones complementarias | <i>Poco frecuentes:</i> aumento de las aminotransferasas |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <i>Frecuentes:</i> aumento de la sudoración <i>Frecuencia no conocida:</i> erupción cutánea |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En un paciente tratado con ácido carginámico, en el que se aumentó la dosis hasta 750 mg/kg/día, se produjeron síntomas de intoxicación que se pueden caracterizar como reacción simpaticomimética: taquicardia, sudor profuso, aumento de la secreción bronquial, aumento de la temperatura corporal y desasosiego. Estos síntomas desaparecieron al reducir la dosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Aminoácidos y derivados; código ATC: A16AA05

Mecanismo de acción

El ácido carginámico es un análogo estructural del N-acetilglutamato, que es el activador natural de la carbamifosfato sintetasa, la primera enzima del ciclo de la urea.

Se ha demostrado *in vitro* que el ácido carglúmico activa la carbamilfosfato sintetasa hepática. A pesar de que la afinidad de la carbamilfosfato sintetasa por el ácido carglúmico es inferior que por el N-acetilglutamato, se ha demostrado *in vitro* que el ácido carglúmico estimula la carbamilfosfatosintetasa y que es mucho más eficaz que el N-acetilglutamato como protector contra la intoxicación por amoníaco en ratas. Esto podría explicarse por las siguientes observaciones:

- i) La membrana mitocondrial es más fácilmente permeable para el ácido carglúmico que para el N-acetilglutamato
- ii) El ácido carglúmico es más resistente que el N-acetilglutamato a la hidrólisis por la aminoacilasa presente en el citosol.

Efectos farmacodinámicos

Se han realizado otros estudios en ratas en diferentes condiciones experimentales que conducen a una mayor disponibilidad del amoníaco (inanición, dieta sin proteínas o hiperproteica). Se observó que el ácido carglúmico reduce los niveles de amoníaco en sangre e incrementa los niveles de urea en sangre y orina, mientras que el contenido hepático de activadores de la carbamilfosfato sintetasa aumentó significativamente.

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes con deficiencia de N -acetilglutamato sintasa, se demostró que el ácido carglúmico inducía una rápida normalización de los niveles plasmáticos de amoníaco, habitualmente en 24 horas. Cuando se instauró el tratamiento antes de que hubiese lesiones cerebrales irreversibles, los pacientes mostraron un crecimiento y un desarrollo psicomotor normales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética del ácido carglúmico en voluntarios sanos varones utilizando tanto el producto radiomarcado como el producto sin marcar.

Absorción

Tras una dosis oral única de 100 mg/kg de peso corporal, se calcula que se absorbe aproximadamente el 30% del ácido carglúmico. Con esta dosis, en 12 voluntarios que tomaron ácido carglúmico 200 mg comprimidos dispersables, la concentración plasmática máxima fue 2,6 µg/ml (media; intervalo 1,8-4,8) después de 3 horas (media; intervalo 2-4).

Distribución

La curva de eliminación plasmática del ácido carglúmico es bifásica, con una fase rápida durante las primeras 12 horas tras la administración, seguida de una fase lenta (semivida terminal de hasta 28 horas). No hay difusión en los eritrocitos. No se ha determinado la fijación a proteínas.

Metabolismo

Una parte del ácido carglúmico se metaboliza. Se ha sugerido que, dependiendo de su actividad, la flora bacteriana intestinal podría contribuir a la iniciación del proceso de degradación, por lo que daría lugar a un grado de metabolismo de la molécula variable. Un metabolito que se ha identificado en las heces es el ácido glutámico. Los metabolitos se detectan en plasma con un pico a las 36-48 horas y un declive muy lento (semivida alrededor de 100 horas).

El producto final del metabolismo del ácido carglúmico es el dióxido de carbono, que se elimina a través de los pulmones.

Eliminación

Tras una dosis oral única de 100 mg/kg de peso corporal, el 9% de la dosis inalterada se excreta en la orina y hasta el 60% en las heces.

Se midieron los niveles plasmáticos de ácido carglúmico en pacientes de todas las categorías de edad, desde recién nacidos a adolescentes, tratados con diversas dosis diarias (7 – 122 mg/kg/día) . Su intervalo

era compatible con los medidos en adultos sanos, incluso en niños recién nacidos. Cualquiera que fuese la dosis diaria, disminuyeron lentamente durante 15 horas hasta niveles alrededor de 100 ng/ml.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios farmacológicos de seguridad han demostrado que ácido carginómico administrado oralmente a dosis de 250, 500, 1.000 mg/kg no provoca efectos estadísticamente significativos en la respiración, el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular.

Ácido carginómico no ha mostrado una actividad mutagénica significativa en una batería de pruebas de genotoxicidad efectuadas *in vitro* (prueba de Ames, análisis de linfocitos humanos en metafase) e *in vivo* (prueba de micronúcleo en ratas).

Dosis únicas de ácido carginómico de hasta 2.800 mg/kg administradas oralmente y 239 mg/kg administradas intravenosamente no indujeron ninguna mortalidad o signos clínicos anormales en ratas adultas. En ratas recién nacidas que recibieron ácido carginómico diariamente por sonda oral durante 18 días así como en ratas jóvenes que recibieron ácido carginómico diariamente durante 26 semanas, el nivel sin efecto observado (NSEO) se estableció en 500 mg/kg/día y el nivel sin efecto adverso observado (NSEAO) se estableció en 1.000 mg/kg/día.

No se han observado efectos adversos sobre la fertilidad de hombres ni de mujeres. En ratas y conejos, no se han observado indicios de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad hasta dosis maternotóxicas dando lugar a una exposición 50 veces mayor en ratas, y 7 veces mayor en conejos, en comparación con seres humanos. El ácido carginómico se secreta en la leche de las ratas en período de lactancia y, aunque los parámetros de desarrollo no se vieron afectados, hubo algunos efectos sobre el peso/aumento de peso de las crías lactantes de madres tratadas con 500 mg/kg/día, y una mortalidad más alta en las crías de madres tratadas con 2.000 mg/kg/día, una dosis que produjo maternotoxicidad. Las exposiciones sistémicas de las madres tras 500 y 2.000 mg/kg/día fueron 25 y 70 veces la exposición humana esperada, respectivamente.

No se ha realizado ningún ensayo de carcinogenicidad con el ácido carginómico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato sódico
Sílice coloidal anhidra
Estearilfumarato sódico

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años
Tras abrir el envase de comprimidos por primera vez: 1 mes

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Tras abrir el envase de comprimidos por primera vez:
No refrigerar o congelar

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de polietileno de alta densidad de 5, 15 ó 60 comprimidos, cerrados con un tapón de polipropileno con seguro para niños con una unidad desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Waymade B.V.
Strawinskylaan 3127,
1077 ZX Amsterdam,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2019