

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Carglumic acid/Tillomed 200 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg καργλουμινικού οξέος.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει έως και 2,19 mg (0,095 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο, μη επικαλυμμένο δισκίο σε σχήμα καψακίου με τρεις γραμμές θραύσης τόσο στην άνω όσο και στην κάτω πλευρά του δισκίου.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Carglumic acid/Tillomed ενδείκνυται για τη θεραπεία της:

- υπεραμμωναιμίας λόγω πρωτοπαθούς ανεπάρκειας της συνθάσης του N-ακετυλογλουταμινικού.
- υπεραμμωναιμίας λόγω ισοβαλικτικής οξυαιμίας.
- υπεραμμωναιμίας λόγω μεθυλμαλονικής οξυαιμίας.
- υπεραμμωναιμίας λόγω προπιονικής οξυαιμίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Carglumic acid/Tillomed θα πρέπει να αρχίζει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία των μεταβολικών διαταραχών.

Δοσολογία

- Για ανεπάρκεια συνθάσης του N-ακετυλογλουταμινικού:

Με βάση την κλινική εμπειρία, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει από την πρώτη κιόλας ημέρα της ζωής.

Η αρχική ημερήσια δόση θα πρέπει να είναι 100 mg/kg, μέχρι 250 mg/kg εάν είναι απαραίτητο. Στη συνέχεια, θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να διατηρούνται φυσιολογικά τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Μακροπρόθεσμα, ενδέχεται να μην χρειάζεται αύξηση της δόσης ανάλογα με το σωματικό βάρος, εφόσον επιτυγχάνεται επαρκής έλεγχος του μεταβολισμού. Οι ημερήσιες δόσεις κυμαίνονται από 10 mg/kg έως 100 mg/kg.

Δοκιμή ανταποκρισιμότητας στο καργλουμινικό οξύ

Συνιστάται να ελέγχεται η ατομική ανταποκρισιμότητα στο καργλουμινικό οξύ πριν την έναρξη οποιασδήποτε μακροχρόνιας θεραπείας. Ως παραδείγματα,

- Σε κωματώδες παιδί, να αρχίζετε με δόση 100 έως 250 mg/kg/ημέρα και να μετράτε τη συγκέντρωση αμμωνίας στο πλάσμα τουλάχιστον πριν από κάθε χορήγηση. Αυτή θα πρέπει να ομαλοποιηθεί μέσα σε λίγες ώρες μετά την έναρξη του καργλουμινικού οξέος.
- Σε ασθενή με μετρίου βαθμού υπεραμμωναιμία, να χορηγείτε δοκιμαστική δόση 100 έως 200 mg/kg/ημέρα επί 3 ημέρες με σταθερή πρόσληψη πρωτεϊνών και να διενεργείτε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της συγκέντρωσης αμμωνίας στο πλάσμα (πριν και 1 ώρα μετά το γεύμα). Να ρυθμίζετε τη δόση προκειμένου να διατηρούνται φυσιολογικά τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα.

• Για ισοβαλερική οξυαιμία, μεθυλμαλονική οξυαιμία και προπιονική οξυαιμία:

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με την εμφάνιση υπεραμμωναιμίας σε ασθενείς με οργανική οξυαιμία. Η αρχική ημερήσια δόση θα πρέπει να είναι 100 mg/kg, μέχρι 250 mg/kg εάν είναι απαραίτητο. Στη συνέχεια, θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να διατηρούνται φυσιολογικά τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση καργλουμινικού οξέος σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας ανάλογα με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).

- Ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30-59 ml/min):
 - ο η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 50 mg/kg/ημέρα έως 125 mg/kg/ημέρα για ασθενείς που εμφανίζουν υπεραμμωναιμία λόγω ανεπάρκειας NAGS ή οργανικής οξυαιμίας,
 - ο σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης, η ημερήσια δόση θα κυμαίνεται από 5 mg/kg/ημέρα έως 50 mg/kg/ημέρα και θα πρέπει να ρυθμίζεται κατά περίπτωση προκειμένου να διατηρούνται φυσιολογικά τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα.
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR ≤ 29 ml/min):
 - ο η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 15 mg/kg/ημέρα έως 40 mg/kg/ημέρα για ασθενείς που εμφανίζουν υπεραμμωναιμία λόγω ανεπάρκειας NAGS ή οργανικής οξυαιμίας,
 - ο σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης, η ημερήσια δόση θα κυμαίνεται από 2 mg/kg/ημέρα έως 20 mg/kg/ημέρα και θα πρέπει να ρυθμίζεται κατά περίπτωση προκειμένου να διατηρούνται φυσιολογικά τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του καργλουμινικού οξέος για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (από τη γέννηση έως και την ηλικία των 17 ετών) με οξεία ή χρόνια υπεραμμωναιμία λόγω ανεπάρκειας NAGS και οξεία υπεραμμωναιμία λόγω ισοβαλερικής οξυαιμίας (IVA), προπιονικής οξυαιμίας (PA) ή μεθυλμαλονικής οξυαιμίας (MMA) έχουν τεκμηριωθεί, και με βάση αυτά τα δεδομένα δεν κρίνεται απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας στα νεογνά.

Τρόπος χορήγησης

Το φάρμακο αυτό προορίζεται ΜΟΝΟ για από στόματος χρήση (κατάποση ή λήψη μέσω ρινογαστρικού σωλήνα με χρήση σύριγγας, εάν είναι απαραίτητο).

Με βάση τα φαρμακοκινητικά δεδομένα και την κλινική εμπειρία, συνιστάται να διαιρείται η συνολική ημερήσια δόση σε δύο έως τέσσερις δόσεις, οι οποίες να δίδονται πριν το γεύμα ή τη σίτιση. Το σπάσιμο των δισκίων στα δύο επιτρέπει τις περισσότερες από τις απαιτούμενες ρυθμίσεις της δοσολογίας. Περιστασιακά, μπορεί να αποβεί χρήσιμη και η χρήση τετάρτων δισκίου για τη ρύθμιση της δοσολογίας που έχει συνταγογραφηθεί από τον ιατρό.

Τα δισκία θα πρέπει να διασπείρονται σε τουλάχιστον 5-10 ml νερού και να καταπίνονται αμέσως ή να χορηγούνται δια ταχείας ώθησης με σύριγγα μέσω ρινογαστρικού σωλήνα.

Το εναιώρημα έχει ελαφρώς όξινη γεύση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της χρήσης του καργλουμινικού οξέος αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θεραπευτική παρακολούθηση

Τα επίπεδα αμμονιάς και αμινοξέων στο πλάσμα πρέπει να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων. Επειδή διατίθενται ελάχιστα δεδομένα για την ασφάλεια του καργλουμινικού οξέος, συνιστάται συστηματική παρακολούθηση των ηπατικών, νεφρικών, καρδιακών λειτουργιών και των αιματολογικών παραμέτρων.

Διατροφική διαχείριση

Μπορεί να ενδείκνυται περιορισμός των πρωτεϊνών και χορήγηση συμπληρώματος αργινίνης σε περίπτωση χαμηλής ανοχής σε πρωτεΐνες.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η δόση του καργλουμινικού οξέος πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Carglumic acid/Tillomed περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Για το καργλουμινικό οξύ δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για εκτεθειμένες κυήσεις. Μελέτες σε ζώα έχουν αποκαλύψει ελάχιστη τοξικότητα στην ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν το καργλουμινικό οξύ εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, έχει αποδειχθεί ότι ανευρίσκεται στο γάλα θηλαζόντων επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, αντενδείκνυται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της χρήσης του καργλουμινικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακάτω παρατίθενται οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανά κατηγορία-οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($> 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανεπάρκεια της συνθάσης του N-ακετυλογλουταμινικού

Κατηγορία-Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	αυξημένη εφίδρωση
	Μη γνωστής συχνότητας	εξάνθημα
Διερευνήσεις	Όχι συχνές	αυξημένες τρανσαμινάσες

Ανεπιθύμητες ενέργειες στην οργανική οξυαιμία

Κατηγορία-Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	βραδυκαρδία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Όχι συχνές	διάρροια, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστής συχνότητας	εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Όχι συχνές	πυρεξία

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ.: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με καργλουμινικό οξύ, όπου η δόση αυξήθηκε μέχρι τα 750 mg/kg/ημέρα, εμφανίστηκαν συμπτώματα δηλητηρίασης τα οποία μπορούν να χαρακτηριστούν ως συμπαθομιμητική αντίδραση: ταχυκαρδία, έντονη εφίδρωση, αυξημένες βρογχικές εκκρίσεις, αυξημένη θερμοκρασία σώματος και ανησυχία. Τα συμπτώματα αυτά υποχώρησαν μόλις μειώθηκε η δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αμινοξέα και παράγωγα, κωδικός ATC: A16AA05.

Μηχανισμός δράσης

Το καργλουμινικό οξύ είναι ένα δομικό ανάλογο του N-ακετυλογλουταμινικού, το οποίο αποτελεί τον φυσικώς απαντώμενο ενεργοποιητή της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμοϋλίου, του πρώτου ενζύμου του κύκλου της ουρίας.

Το καργλουμινικό οξύ έχει δειχθεί *in vitro* ότι ενεργοποιεί τη συνθετάση του φωσφορικού καρβαμοϋλίου

στο ήπαρ. Παρά τη χαμηλότερη συγγένεια της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμυλίου με το καργλουμινικό οξύ απ' ότι με το N-ακετυλογλουταμινικό, το καργλουμινικό οξύ έχει δειχθεί *in vivo* ότι διεγείρει τη συνθετάση του φωσφορικού καρβαμυλίου και ότι είναι πολύ πιο αποτελεσματικό απ' ότι το N-ακετυλογλουταμινικό στην προστασία κατά της δηλητηρίασης από αμμωνία στους επίμυες. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί με τις εξής παρατηρήσεις:

- i) Η μιτοχονδριακή μεμβράνη είναι ευκολότερα διαπερατή από το καργλουμινικό οξύ από ό,τι από το N-ακετυλογλουταμινικό.
- ii) Το καργλουμινικό οξύ είναι πιο ανθεκτικό απ' ότι το N-ακετυλογλουταμινικό στην υδρόλυση με αμινοακυλάση, η οποία απαντάται στην κυτοσόλη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Άλλες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε επίμυες υπό διαφορετικές πειραματικές συνθήκες, που οδήγησαν σε αυξημένη διαθεσιμότητα αμμωνίας (ασιτία, δίαιτα χωρίς πρωτεΐνες ή δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες). Αποδείχθηκε ότι το καργλουμινικό οξύ μειώνει τα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα και αυξάνει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και στα ούρα, ενώ αυξήθηκε σημαντικά το περιεχόμενο του ήπατος σε ενεργοποιητές της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμυλίου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια συνθάσης του N-ακετυλογλουταμινικού, αποδείχθηκε ότι το καργλουμινικό οξύ προκαλεί ταχεία ομαλοποίηση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα, συνήθως εντός 24 ωρών. Όταν η θεραπεία εφαρμόστηκε πριν από οποιαδήποτε μόνιμη εγκεφαλική βλάβη, οι ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογική σωματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη. Σε ασθενείς με οργανική οξυαιμία (νεογνά και μη νεογνά), η θεραπεία με καργλουμινικό οξύ προκάλεσε ταχεία μείωση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα, μειώνοντας τον κίνδυνο νευρολογικών επιπλοκών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του καργλουμινικού οξέος έχουν μελετηθεί σε υγιείς άνδρες εθελοντές που χρησιμοποίησαν προϊόν με και χωρίς ραδιοσήμανση.

Απορρόφηση

Μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους, υπολογίζεται ότι περίπου το 30% του καργλουμινικού οξέος απορροφάται. Σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο, σε 12 εθελοντές στους οποίους δόθηκαν διασπειρόμενα δισκία καργλουμινικού οξέος, η συγκέντρωση στο πλάσμα έφθασε στο υψηλότερο επίπεδο των 2,6 μg/ml (διάμεσος, εύρος 1,8-4,8) μετά από 3 ώρες (διάμεσος, εύρος 2-4).

Κατανομή

Η καμπύλη αποβολής του καργλουμινικού οξέος από το πλάσμα είναι διφασική με μια ταχεία φάση κατά τις πρώτες 12 ώρες μετά τη χορήγηση που ακολουθείται από μια βραδεία φάση (τελικός χρόνος ημίσειας ζωής μέχρι 28 ώρες). Η διάχυση στα ερυθροκύτταρα είναι ανύπαρκτη. Δεν έχει εξακριβωθεί δέσμευση σε πρωτεΐνες.

Βιομετασχηματισμός

Ένα μέρος του καργλουμινικού οξέος μεταβολίζεται. Υποδηλώνεται ότι, ανάλογα με τη δραστηριότητά της, η εντερική βακτηριακή χλωρίδα μπορεί να συμβάλλει στην έναρξη της διαδικασίας αποικοδόμησης, οδηγώντας έτσι σε έναν μεταβλητό βαθμό μεταβολισμού του μορίου. Ένας μεταβολίτης, ο οποίος έχει εντοπιστεί στα κόπρανα, είναι το γλουταμινικό οξύ. Οι μεταβολίτες είναι ανιχνεύσιμοι στο πλάσμα με μέγιστη συγκέντρωση στις 36-48 ώρες και πολύ αργή πτώση (χρόνος ημίσειας ζωής γύρω στις 100 ώρες).

Το τελικό προϊόν του μεταβολισμού του καργλουμινικού οξέος είναι το διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο αποβάλλεται από τους πνεύμονες.

Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους, το 9% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα και έως και το 60% στα κόπρανα.

Τα επίπεδα του καργλουμινικού οξέος στο πλάσμα μετρήθηκαν σε ασθενείς όλων των κατηγοριών ηλικίας, από νεογέννητα βρέφη έως εφήβους, που έλαβαν θεραπεία με διάφορες ημερήσιες δόσεις (7 – 122 mg/kg/ημέρα). Το εύρος τους ήταν σύμφωνο με εκείνα που μετρήθηκαν σε υγιείς ενήλικες, ακόμα και σε νεογέννητα βρέφη. Ανεξάρτητα από την ημερήσια δόση, τα επίπεδα μειώνονταν αργά επί 15 ώρες και έπεφταν γύρω στα 100 ng/ml.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του καργλουμινικού οξέος σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία συγκρίθηκε με αυτή σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης καργλουμινικού οξέος 40 mg/kg ή 80 mg/kg. Η C_{max} και η AUC_{0-T} του καργλουμινικού οξέος συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. Ο γεωμετρικός μέσος λόγος (90% CI) της AUC_{0-T} σε άτομα με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με εκείνον στους αντιστοιχισμένους μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ήταν περίπου 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65), και 6,9 (4,79, 9,96), αντίστοιχα. Η νεφρική κάθαρση (CL_r) μειώθηκε κατά 0,79, 0,53, και 0,15 φορές σε άτομα με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Θεωρείται ότι οι μεταβολές στη ΦΚ του καργλουμινικού οξέος που συνοδεύονται από έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι κλινικά σημαντικές και η ρύθμιση της δοσολογίας θα ήταν δικαιολογημένη σε άτομα με μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [βλ. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης (4.2)].

Μέση τιμή (± SD) των C_{max} και AUC_{0-T} του καργλουμινικού οξέος μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης καργλουμινικού οξέος 80 mg/kg ή 40 mg/kg σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία και αντιστοιχισμένους μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

ΦΚ παράμετροι	Φυσιολογική λειτουργία (1α) N=8	Ήπια δυσλειτουργία N=7	Μετρίου βαθμού δυσλειτουργία N=6	Φυσιολογική λειτουργία (1β) N=8	Σοβαρή δυσλειτουργία N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{max} (ng/ml)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC_{0-T} (ng*h/ml)	28312,7 (6204,1)	53559,3 (20267,2)	80543,3 (22587,6)	20212,0 (6185,7)	144924,6 (65576,0)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας έδειξαν ότι το καργλουμινικό οξύ χορηγούμενο από στόματος σε δόσεις των 250, 500, 1.000 mg/kg δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην αναπνοή, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Το καργλουμινικό οξύ δεν έδειξε σημαντική μεταλλαξιογόνο δραστηριότητα σε μια σειρά δοκιμών γονοτοξικότητας που διενεργήθηκαν *in vitro* (δοκιμή Ames, ανάλυση της λεμφοκυτταρικής μετάφρασης στον άνθρωπο) και *in vivo* (δοκιμή μικροπυρήνα σε επίμυ).

Οι εφάπαξ δόσεις καργλουμινικού οξέος μέχρι 2.800 mg/kg από στόματος και 239 mg/kg ενδοφλεβίως δεν προκάλεσαν θνησιμότητα ή μη φυσιολογικά κλινικά συμπτώματα σε ενήλικους επίμυες. Σε νεογέννητους επίμυες που λάμβαναν καθημερινά καργλουμινικό οξύ μέσω σωλήνα σίτισης από στόματος επί 18 ημέρες, καθώς και σε νεαρούς επίμυες που λάμβαναν καθημερινά

καργλουμινικό οξύ επί 26 εβδομάδες, το Επίπεδο Μη Παρατηρούμενων Επιδράσεων (NOEL) καθορίστηκε στα 500 mg/kg/ημέρα και το Επίπεδο Μη Παρατηρούμενων Ανεπιθύμητων Επιδράσεων (NOAEL) καθορίστηκε στα 1.000 mg/kg/ημέρα.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα. Στους επίμυες και στους κονίκλους δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης έως δόσεις μητρικής τοξικότητας που οδηγούν σε έκθεση στους επίμυες πενήντα φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τον άνθρωπο και σε έκθεση στους κονίκλους επτά φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τον άνθρωπο. Το καργλουμινικό οξύ εκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων επίμυων και παρόλο που οι παράμετροι ανάπτυξης παρέμειναν ανεπηρέαστες, υπήρξαν κάποιες επιδράσεις στο σωματικό βάρος/στην αύξηση του σωματικού βάρους των νεογνών που θήλασαν από μητέρες οι οποίες έλαβαν θεραπεία με 500 mg/kg/ημέρα και υψηλότερη θνησιμότητα των νεογνών από μητέρες που έλαβαν θεραπεία με 2.000 mg/kg/ημέρα, δόση που προκάλεσε μητρική τοξικότητα. Οι μητρικές συστηματικές εκθέσεις μετά από 500 και 2.000 mg/kg/ημέρα ήταν εικοσιπέντε φορές και εβδομήντα φορές μεγαλύτερες της αναμενόμενης έκθεσης για τον άνθρωπο.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το καργλουμινικό οξύ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Υπρομελλόζη (E464)
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Κροσκαρμελλόζη νατριούχος (E468)
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου (E551)
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο (E485)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Carglumic acid/Tillomed διατίθεται σε απλό φύλλο Αλουμινίου/PAP/PET ως υλικό κάλυψης και απλό φύλλο Αλουμινίου-Αλουμινίου/OPA/AL/PVC ως φύλλο διαμόρφωσης, σε διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης που περιέχει 5, 15 και 60 διασπειρόμενα δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

66664/26-6-2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουνίου 2023
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/10/2025