

**CARBAGLU<sup>®</sup>**  
**(ácido carglúmico)**

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos  
LTDA. ME

Comprimido para Suspensão  
200 mg

Bula Profissional

---

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Carbaglu®

ácido carginico

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos para suspensão de 200 mg de ácido carginico. Embalagem contendo 5, 15 ou 60 comprimidos para suspensão.

## USO ORAL

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 200 mg de ácido carginico.

Excipientes: celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, hipromelose, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Carbaglu é indicado no tratamento de:

- hiperamonemia provocada por uma deficiência primária de N-acetilglutamato sintase.
- hiperamonemia provocada por acidemia isovalérica.
- hiperamonemia provocada por acidemia metilmalônica.
- hiperamonemia provocada por acidemia propiônica.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Dados de Segurança pré-clínica

Os estudos de segurança farmacológica demonstraram que Carbaglu administrado por via oral, nas doses de 250, 500, 1000 mg/kg, não tem qualquer efeito estatisticamente significativo sobre a respiração, sistema nervoso central e sistema cardiovascular.

Carbaglu não revelou qualquer atividade mutagênica significativa, numa bateria de testes de genotoxicidade realizada in vitro (teste de Ames, análise metafásica de linfócitos humanos) e in vivo (teste de micronúcleo no rato). Doses únicas de ácido carginico até 2800 mg/kg, por via oral, e 239 mg/kg por via endovenosa, não induziram mortalidade ou quaisquer sinais clínicos anômalos em ratos adultos. Em ratos recém-nascidos a receber diariamente ácido carginico por sonda oral ao longo de 18 dias, bem como em ratos jovens a receber diariamente ácido carginico ao longo de 26 semanas, o Nível Sem Efeito Observável (NOEL - No Observed Effect Level) foi determinado como correspondendo a 500 mg/kg/dia e o Nível Sem Eventos Adversos Observáveis (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) foi determinado como correspondendo a 1000 mg/kg/dia.

Não foram observados quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade tanto em machos como em fêmeas. Em ratos e coelhos, não foi observada qualquer evidencia de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade em doses até a toxicidade materna que conduziram a uma exposição cinquenta vezes superior à humana em ratos e sete vezes em coelhos. O ácido carginico é excretado no leite de ratos fêmeas lactantes e, apesar de os parâmetros de desenvolvimento não estarem afetados, observaram-se alguns efeitos no peso corporal / ganho de peso corporal das crias amamentadas pelas mães tratadas com 500 mg/kg/dia e uma mortalidade mais elevada das crias de mães tratadas com 2000 mg/kg/dia, uma dose que provocou toxicidade materna. As exposições sistêmicas maternas após 500 e 2000 mg/kg/dia correspondiam, respectivamente, a vinte e cinco e setenta vezes a exposição humana esperada.

Não se procedeu a realização de qualquer estudo de carcinogenicidade com ácido carginico.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aminoácidos e derivados; Código ATC: A16AA05.

#### Mecanismo de ação

O ácido carglúmico é um análogo estrutural do N-acetilglutamato, que constitui o ativador natural da carbamoil fosfato sintetase, primeira enzima do ciclo da ureia.

Foi demonstrado *in vitro* que o ácido carglúmico ativa a carbamoil fosfato sintetase no fígado. Apesar da afinidade da carbamoil fosfato sintetase ao ácido carglúmico ser menor do que ao N-acetilglutamato, o ácido carglúmico revelou, *in vivo*, estimular a carbamoil fosfato sintetase e ser mais eficaz do que o N-acetilglutamato no que diz respeito à proteção contra a intoxicação de amônia em ratos. Esta constatação foi explicada pelas seguintes observações:

- i) A membrana mitocondrial é mais rapidamente permeável ao ácido carglúmico do que ao N-acetilglutamato.
- ii) O ácido carglúmico é mais resistente do que o N-acetilglutamato a hidrólise pela aminocilase presente no citossol.

#### **Efeitos farmacodinâmicos**

Foram conduzidos outros estudos em ratos, sob diferentes condições experimentais levando a uma maior disponibilidade de amônia (jejum, dieta sem proteínas ou dieta com alto teor proteico). O ácido carglúmico revelou reduzir as concentrações de amônia no sangue e aumentar as concentrações de ureia no sangue e na urina, enquanto que o teor hepático de ativadores de carbamoil fosfato sintetase aumentou significativamente.

#### **Eficácia clínica e segurança**

Em pacientes com deficiência da N-acetilglutamato sintase, ficou demonstrado que o ácido carglúmico induz uma normalização rápida das concentrações plasmáticas de amônia, geralmente dentro de 24 horas.

Quando o tratamento foi instituído antes de qualquer lesão cerebral permanente, os pacientes exibiram um crescimento e um desenvolvimento psicomotor normais.

Em pacientes com acidemia orgânica (recém-nascidos e não recém-nascidos), o tratamento com ácido carglúmico induziu uma rápida diminuição dos níveis plasmáticos de amônia, reduzindo o risco de complicações neurológicas.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

A farmacocinética do ácido carglúmico foi estudada em voluntários saudáveis do sexo masculino utilizando tanto produtos radiomarcados como não radiomarcados.

##### **Absorção**

Após uma única dose oral de 100 mg/kg peso corporal, estima-se que cerca de 30% de ácido carglúmico seja absorvido. Para este nível de dosagem, em 12 voluntários aos quais foi administrado Carbaglu comprimidos, as concentrações plasmáticas atingiram um máximo de 2,6 µg/ml (mediana; intervalo de 1,8-4,8) após 3 horas (mediana; intervalo 2-4).

##### **Distribuição**

A curva de eliminação plasmática do ácido carglúmico é bifásica com uma fase rápida ao longo das primeiras 12 horas após a administração seguida por uma fase lenta (meia-vida terminal até 28 horas).

A difusão para os eritrócitos é inexistente. A ligação a proteínas não foi determinada.

##### **Metabolismo**

Uma fração do ácido carglúmico é metabolizada. É sugerido que, dependendo da sua atividade, a flora bacteriana intestinal pode contribuir para o início do processo de degradação levando, desta forma, a uma extensão variável do metabolismo da molécula. Um metabolito que foi identificado nas fezes é o ácido glutâmico. São detectados metabolitos no plasma com um máximo às 36-48 horas e um declínio muito lento (tempo de meia-vida de cerca de 100 horas).

O produto final do metabolismo do ácido carglúmico é o dióxido de carbono, o qual é eliminado pelos pulmões.

##### **Eliminação**

Após uma dose oral única de 100 mg/kg peso corporal, 9% da dose é excretada na forma intacta na urina e até 60% nas fezes.

As concentrações plasmáticas de ácido carglúmico foram medidas em pacientes de todas as faixas etárias, dos recém-nascidos aos adolescentes, tratados com diversas doses diárias (7 – 122 mg/kg/dia). Este intervalo mostrou ser consistente com as taxas medidas em adultos saudáveis, e mesmo em recém-nascidos. Independentemente da dose diária, as concentrações diminuiram lentamente, ao longo de 15 horas, para concentrações aproximadas de 100 ng/ml.

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

**Este medicamento é contraindicado para uso durante a amamentação.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Monitoramento terapêutico

As concentrações plasmáticas de amônia e aminoácidos deverão ser mantidas dentro dos limites normais. Qualquer episódio de hiperamonemia sintomática aguda deve ser tratado como uma emergência com risco de vida. O tratamento de hiperamonemia grave pode necessitar de diálise, preferencialmente hemodiálise e/ou hemofiltração, para reduzir a concentração plasmática de amônia. A hiperamonemia não tratada pode resultar em danos cerebrais e morte, e o uso imediato de todas as terapias necessárias para reduzir o nível de amônia plasmática e essencial.

Uma vez que o hiperamonemia na deficiência de NAGS e o resultado do desequilíbrio entre a capacidade de detoxificação da amônia e o catabolismo proteico, a restrição completa de proteína durante um episódio de hiperamonemia aguda e recomendada apenas por 12 a 36 horas enquanto maximiza a suplementação calórica para reverter o catabolismo. A proteína deve ser reintroduzida o mais cedo possível, após a melhora das anomalias metabólicas e clínicas neste contexto. Durante o tratamento a longo prazo, a restrição de proteínas na dieta deve ser instituída para manter o nível de amônia no sangue dentro de uma escala aceitável por idade.

Monitorização contínua do nível de amônia plasmática, estado neurológico, parâmetros de crescimento, ingestão de proteínas/estado nutricional (tanto durante episódios agudos de hiperamonemia como a longo prazo) e testes laboratoriais relevantes em pacientes fazendo uso de CARBAGLU devem ser parte de avaliação da resposta clínica ao tratamento.

Como os dados de que dispomos sobre a segurança do ácido carglúmico são escassos, recomenda-se uma monitorização sistemática das funções hepática, renal e cardíaca e dos parâmetros hematológicos.

### Controle nutricional

A restrição de proteínas e a administração de suplementos de arginina podem ser indicadas no caso de uma tolerância baixa às proteínas.

### Populações especiais

#### Gravidez (Categoria C)

Não há dados clínicos sobre o uso de ácido carglúmico em mulheres grávidas.

Estudos em animais revelaram uma toxicidade mínima em relação ao desenvolvimento (ver dados de segurança pré-clínica). Este medicamento só deve ser receitado a mulheres grávidas com muita precaução.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### Amamentação

Apesar de não se saber se o ácido carglúmico é excretado no leite humano, a sua presença foi detectada no leite de ratos fêmeas lactantes (ver dados de segurança pré-clínica). Por esta razão a amamentação está contraindicada durante a utilização de ácido carglúmico.

**Este medicamento é contraindicado para uso durante a amamentação.**

### Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Após a primeira abertura do recipiente:

Não refrigerar.

Não conservar acima de 30°C.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da umidade.

### Prazo de validade:

36 meses a partir da data de fabricação.

Após a primeira abertura do frasco dos comprimidos, válido por 3 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, válido por 3 meses**

#### **Aspecto físico**

Os comprimidos de Carbaglu 200 mg são comprimidos brancos e alongados, com 3 sulcos e gravação em um lado.

O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com Carbaglu deverá ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de alterações do metabolismo.

#### **Posologia:**

##### **• Para deficiência de N-acetilglutamato sintase:**

Com base na experiência clínica, o tratamento pode ser iniciado logo no primeiro dia de vida.

A dose diária inicial deve ser de 100 mg/kg, até 250 mg/kg, se necessário.

A dose deve ser ajustada individualmente, de forma a manter concentrações plasmáticas normais de amônia (ver Advertências e Precauções).

A longo prazo, talvez não seja necessário aumentar a dose de acordo com o peso corporal, desde que o controle metabólico adequado seja assegurado; as doses diárias variam entre 10 mg/kg e 100 mg/kg.

#### **Teste de resposta ao ácido corglúmico**

É aconselhável testar individualmente a capacidade de resposta ao ácido corglúmico antes de iniciar qualquer tratamento a longo prazo. Como exemplos:

- Numa criança comatosa, iniciar com uma dose de 100 a 250 mg/kg/dia e determinar a concentração de amônia no plasma, pelo menos antes de cada administração; deverá normalizar no prazo de algumas horas após início do Carbaglu.

- Num paciente com hiperamonemia moderada, administrar uma dose de teste de 100 a 200 mg/kg/dia, durante 3 dias com um consumo constante de proteínas e realização de repetidas determinações da concentração plasmática de amônia (antes e 1 hora depois da refeição); ajustar a dose de forma a manter concentrações normais de amônia no plasma.

##### **• Para acidemia isovalérica, acidemia metilmalônica e acidemia propiônica:**

O tratamento deve ser iniciado quando ocorre hiperamonemia em pacientes com acidemia orgânica. A dose diária inicial deve ser de 100 mg/kg, até 250 mg/kg, se necessário.

A dose deverá então ser ajustada individualmente, para manter níveis plasmáticos normais de amônia (ver Advertências e Precauções).

#### **Modo de administração**

Este medicamento destina-se EXCLUSIVAMENTE a administração por via oral (ingestão ou através de uma seringa via um tubo nasogástrico, se necessário).

Com base em dados farmacocinéticos e na experiência clínica, recomenda-se distribuir a dose diária total em duas a quatro doses, a administrar antes das refeições. A divisão dos comprimidos em metades possibilita a maior parte dos ajustes posológicos necessários. Ocasionalmente, o uso de um quarto dos comprimidos pode ser igualmente útil para ajustar a posologia indicada pelo médico.

Os comprimidos têm de ser dissolvidos num mínimo de 5-10 ml de água e ingeridos de imediato ou administrados através de uma pressão rápida através de uma seringa via um tubo nasogástrico.

A suspensão apresenta um sabor ligeiramente ácido.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas relatadas são apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ),

rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muito rara ( $< 1/10000$ ) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Efeitos indesejáveis na deficiência de N-acetilglutamato sintase	
Exames Complementares de Diagnóstico	Incomum: aumento das transaminases
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Comum: aumento da sudorese Desconhecido: erupção cutânea

Efeitos indesejáveis na acidemia orgânica	
Cardiopatias	Incomum: bradicardia
Doenças gastrointestinais	Incomum: diarreia, vômitos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Incomum: pirexia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Desconhecido: erupção cutânea

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após o registro do medicamento é importante, uma vez que permite um monitoramento contínuo da relação benefício-risco do medicamento.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### 10. SUPERDOSE

Num paciente tratado com ácido carginico, no qual a dose foi aumentada até 750 mg/kg/dia, ocorreram sintomas de intoxicação que podem ser caracterizados como uma reação simpatomimética: taquicardia, sudorese profusa, aumento da secreção brônquica, aumento da temperatura do corpo e agitação. Estes sintomas são sanados com a redução da dose.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### DIZERES LEGAIS

MS – 1.7126.0001

Farm. Resp.: Priscila M. Valcesia Camargo - CRF-SP 38.165

Fabricado por:

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Galileistrasse 6  
Zwickau, Alemanha

Embalado por:

Aesica Pharmaceuticals GmbH  
Alfred-Nobel-Str. 10 und Mittelstr. 15  
Monheim Am Rhein, North Rhine-Westphalia, Alemanha

Ou

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc, 30 rue des Peupliers,  
Nanterre, 92000, França

Importado e Registrado por:  
Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda - ME  
Av. Piraíba, 296, sala 9 parte B - Barueri - SP - Brasil  
CNPJ 53.056.057/0001-79

SAC 0800 040 8009  
**Venda sob prescrição médica.**



**VPS4**

**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
18/06/2019	0537403/19-1	10458- Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP1 VPS1	200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 5 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 15 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 60
13/11/2020	3994804/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - publicação no bulario RDC 60/12	05/10/2020	3416802/20-8	11011 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária	15/10/2020	Dizeres Legais: inclusão do site de Nanterre como alternativo para embalagem secundária. Frase de alerta no item 9 da bula ao profissional de saúde para adequação a RDC 406/2020.	VP2 VPS2	200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 5 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 15 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 60

04/12/2020	4286243/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - publicação no bulario RDC 60/12	20/10/2020	3637637/20-1	7162 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA - ENDEREÇO MATRIZ	26/11/2020	Dizeres legais: alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil	VP3 VPS3	200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 5 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 15 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 60
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - publicação no bulario RDC 60/12	18/02/2020	0505131/20-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	07/04/2021	Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.	VPS4	200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 5 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 15 200MG COM SUS CT FR PLAS OPC X 60