

**Carbaglu**<sup>®</sup>  
(carglumic acid) tablets for oral suspension  
200mg

# Cómo usar y conservar CARBAGLU

*Para personas con  
deficiencia de NAGS*



Vea las indicaciones completas e informaciones importantes de seguridad en la página 4.

## Cómo tomar CARBAGLU®

CARBAGLU es un fármaco de venta con receta usado en todas las edades para ayudar a tratar un raro trastorno hereditario llamado deficiencia de NAGS: una falta o escasez de actividad de la enzima NAGS que produce altos niveles de amoníaco en la sangre (hiperamonemia). CARBAGLU es un comprimido blanco y alargado que está marcado y codificado con una "C" en un lado. Cada comprimido contiene 200 mg de ácido carginómico.

Generalmente, CARBAGLU se administra por primera vez en un entorno hospitalario o de emergencia. Su dosis inicial dependerá de sus síntomas y nivel de amoníaco específicos, así como de si usted tiene o no problemas renales moderados o graves. Su médico puede recomendar también otras terapias para ayudar a bajar sus niveles de amoníaco.

Después de una fase inicial de ajuste de la dosis, puede ponérsele a usted en una dosis de mantenimiento. Esta dosis de CARBAGLU debe ajustarse para apuntar a un nivel de amoníaco en sangre normal para su edad.

Su dosis diaria total debe dividirse en 2 a 4 dosis, redondeadas a los 50 mg o 100 mg más cercanos (1/4 o 1/2 de un comprimido de CARBAGLU) y tomadas justo antes de las comidas o alimentaciones. Puede encontrar esta y otras informaciones en la Información de Prescripción Completa, junto con las instrucciones de uso. Siempre haga a su médico las preguntas que tenga acerca de su dosis recetada de CARBAGLU.

## Diferentes maneras en que se puede tomar CARBAGLU

CARBAGLU puede tomarse de tres maneras diferentes, según la edad y la condición del paciente: por la boca, por la boca con una jeringa oral y a través de una sonda nasogástrica (NG) o de gastrostomía.

## Información importante

- **Los comprimidos de CARBAGLU para suspensión oral (comprimido de CARBAGLU) deben mezclarse con agua antes de tomarlos.** Los comprimidos de CARBAGLU no deben mezclarse con ningún otro alimento o líquido.
- **No** ingiera los comprimidos de CARBAGLU enteros.
- **No** triture los comprimidos de CARBAGLU.
- Tome CARBAGLU **inmediatamente antes** de las comidas o de la alimentación.
- La mezcla de agua y comprimido de CARBAGLU tiene un sabor ligeramente ácido.
- Es posible que tenga que pedirle a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico un vaso medidor para determinar la cantidad correcta de agua que necesitará para preparar la dosis de CARBAGLU.
- **El comprimido de CARBAGLU tiene 3 líneas, las que se usan para dividir el comprimido en 4 partes iguales a fin de obtener la dosis prescrita.** Pregunte a su proveedor de atención médica si tiene consultas acerca de cómo dividir el comprimido de manera correcta o si tiene cualquier pregunta acerca de la dosis prescrita.

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- Los efectos secundarios más comunes en  $\geq 13$  % de los pacientes son: vómitos, dolor abdominal, fiebre, inflamación de las amígdalas, disminución de los glóbulos rojos en la sangre, diarrea, infección de los oídos, infecciones, inflamación de los pasajes nasales y de la garganta, disminución de la hemoglobina en los glóbulos rojos y dolor de cabeza.

**Para más información acerca de la administración de CARBAGLU vea la Información de Prescripción Completa que se adjunta, junto con las instrucciones de uso.**

**Carbaglu®**  
(carginomic acid) tablets for oral suspension  
200mg

## Por la boca con un vaso



### Niños y adultos

1. Agregue aproximadamente 2,5 ml de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{4}$  de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita. Por ejemplo:
  - Si la dosis prescrita es de 2 comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 5 ml de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de  $2\frac{1}{4}$  comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 7,5 ml de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de  $2\frac{1}{2}$  comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 7,5 ml de agua en el vaso.Consulte a su proveedor de salud médica si no está seguro de la cantidad de agua que debe usar para la dosis prescrita de CARBAGLU.
2. Coloque la cantidad prescrita de comprimidos de CARBAGLU en el vaso con agua.
3. Mezcle con cuidado los comprimidos de CARBAGLU y el agua en el vaso para evitar derramar la suspensión. Los comprimidos de CARBAGLU no se disuelven completamente en el agua.
4. Ingiera la mezcla de comprimidos de CARBAGLU y agua **de inmediato**.
5. Puede que queden restos del comprimido en el vaso. Agregue más agua para enjuagar el vaso e ingiera la mezcla **inmediatamente**.
6. Repita el paso 5 hasta que no queden restos del medicamento en el vaso.

## Por la boca con jeringa oral

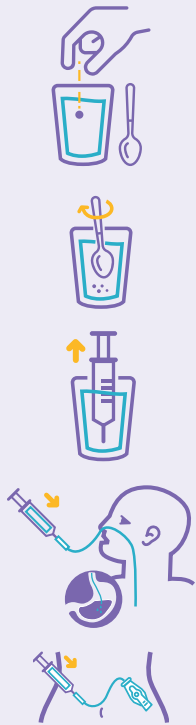


### Niños

1. Agregue aproximadamente 2,5 ml de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{4}$  de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita. Por ejemplo:
  - Si la dosis prescrita es de 2 comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 5 ml de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de  $2\frac{1}{4}$  comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 7,5 ml de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de  $2\frac{1}{2}$  comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 7,5 ml de agua en el vaso.Consulte a su proveedor de salud médica si no está seguro de la cantidad de agua que debe usar para la dosis prescrita de CARBAGLU.
2. Coloque la cantidad prescrita de comprimidos de CARBAGLU en el vaso con agua.
3. Mezcle con cuidado los comprimidos de CARBAGLU y el agua en el vaso para evitar derramar la suspensión. Los comprimidos de CARBAGLU no se disuelven completamente en el agua.
4. Extraiga toda la mezcla del comprimido de CARBAGLU y agua del vaso con una jeringa oral.
5. Dé al niño la mezcla del comprimido de CARBAGLU y agua **inmediatamente** colocando la punta de la jeringa en el interior de la mejilla, ya sea en el lado derecho o izquierdo. Presione lentamente el émbolo hasta administrar todo el medicamento.
6. Pueden quedar restos del comprimido en la jeringa oral. Vuelva a llenar la jeringa con al menos 1 a 2 ml de agua y administre la mezcla **inmediatamente** al niño.
7. Repita el paso 6 hasta que no queden restos del medicamento en la jeringa.

**Carbaglu**<sup>®</sup>  
(carglumic acid) tablets for oral suspension  
200mg

## Administración de comprimidos de CARBAGLU a través de una sonda nasogástrica (NG) o de gastrostomía



### Niños y adultos

1. Agregue aproximadamente 2,5 ml de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{4}$  de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita. Por ejemplo:
  - Si la dosis prescrita es de 2 comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 5 ml de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de  $2\frac{1}{4}$  comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 7,5 ml de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de  $2\frac{1}{2}$  comprimidos de CARBAGLU, agregue al menos 7,5 ml de agua en el vaso.Consulte a su proveedor de salud médica si no está seguro de la cantidad de agua que debe usar para la dosis prescrita de CARBAGLU.
2. Coloque la cantidad prescrita de comprimidos de CARBAGLU en el vaso con agua.
3. Mezcle con cuidado los comprimidos de CARBAGLU y el agua en el vaso para evitar derramar la suspensión. Los comprimidos de CARBAGLU no se disuelven completamente en el agua.
4. Extraiga toda la mezcla del comprimido de CARBAGLU y agua en el vaso con una jeringa con punta de catéter.
5. Conecte la jeringa con punta de catéter a la sonda NG o de gastrostomía.
6. Administre la mezcla de comprimidos de CARBAGLU y agua a través de la sonda NG o de gastrostomía de **inmediato**.
7. Pueden quedar restos del comprimido en la jeringa con punta de catéter o en la sonda de alimentación.
8. Vuelva a llenar la jeringa de punta de catéter con 1 a 2 ml de agua y enjuague la sonda NG o de gastrostomía **inmediatamente**.
9. Repita el paso 8 hasta que no queden restos del medicamento en la jeringa con punta de catéter o en la sonda NG o de gastrostomía.

## Conservación de CARBAGLU®



**Antes de abrir el envase**, conserve CARBAGLU en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C) en su propio frasco.



**Después de abrir el envase**, conserve CARBAGLU a temperatura ambiente entre 59 °F y 86 °F (15 °C a 30 °C). **No** conserve CARBAGLU en el refrigerador después de abierto.



Mantenga los comprimidos de CARBAGLU en un recipiente herméticamente cerrado para protegerlos de la humedad.



Escriba en la etiqueta del frasco la fecha en que se abrió el envase de comprimidos de CARBAGLU. Deseche los comprimidos que no utilizó un mes después de abrir el envase.

No utilice después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

**Mantenga CARBAGLU y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Carbaglu®**  
(carglumic acid) tablets for oral suspension  
200mg

## INDICACIONES Y USO

CARBAGLU® (ácido carglúmico) comprimidos para suspensión oral 200 mg es un fármaco de venta con receta usado en todas las edades para ayudar a tratar lo siguiente:

- CARBAGLU se usa para complementar el tratamiento que es el estándar de atención para los niveles altos agudos de amoníaco en sangre (hiperamonemia) debido a la falta o escasez de actividad de la enzima NAGS.
- CARBAGLU se usa para mantener niveles normales de amoníaco en sangre debido a la falta o escasez de actividad de la enzima NAGS.

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- Contraindicaciones: ninguna.
- Los efectos secundarios más comunes en  $\geq 13$  % de los pacientes son: vómitos, dolor abdominal, fiebre, inflamación de las amígdalas, disminución de los glóbulos rojos en la sangre, diarrea, infección de los oídos, infecciones, inflamación de los pasajes nasales y de la garganta, disminución de la hemoglobina en los glóbulos rojos y dolor de cabeza.
- **Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Recordati Rare Diseases Inc. al 1-888-575-8344 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Para más información acerca de la administración de CARBAGLU, vea la Información de Prescripción Completa adjunta, junto con las instrucciones de uso.**

## Para obtener CARBAGLU®

CARBAGLU no se ofrece en las farmacias minoristas. Solamente está disponible a través de una farmacia especializada llamada Accredo. Accredo trabajará con usted y con su compañía de seguros y le enviará por correo el medicamento a su hogar.

Su médico le enviará su receta de CARBAGLU y un formulario de registro a Accredo. Si su compañía de seguros necesita información adicional, Accredo puede ponerse en contacto con usted.

Es importante devolver todas las llamadas de Accredo, de modo que usted obtenga su medicamento prescrito cuando lo necesite.

Puede ponerse en contacto con Accredo llamando al 1-888-454-8860.

## Programas de ayuda financiera

Para las personas que experimentan dificultades financieras, Recordati Rare Diseases Inc. respalda un Programa de asistencia al paciente y un Programa de asistencia con copago, administrados por Accredo. Para más información, llame a Accredo: 1-888-454-8860.

**Vea la Información de Prescripción Completa adjunta,  
junto con las instrucciones de uso.**

Para más información, visite [www.CARBAGLU.com](http://www.CARBAGLU.com)



Carbaglu es una marca comercial con licencia de Recordati Rare Diseases Inc. Otras marcas comerciales, registradas o no, son propiedad de sus respectivos titulares.

© 2021 Recordati Rare Diseases Inc.

Recordati Rare Diseases Inc. • Lebanon, NJ 08833

[www.recordatirare diseases.com/us](http://www.recordatirare diseases.com/us) PP-CBGL-US-0322

**Carbaglu®**  
(carglumic acid) tablets for oral suspension  
200mg

## RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar CARBAGLU de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de CARBAGLU.

# CARBAGLU® comprimidos (ácido carglúmico) para suspensión oral

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2010

### CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Indicaciones y uso (1.2)	1/2021
Posología y administración (2.2, 2.4)	1/2021
Posología y administración en insuficiencia renal (2.3)	8/2021

### INDICACIONES Y USO

CARBAGLU es un activador de la carbamilfosfato sintetasa 1 (CPS 1) indicado en pacientes adultos y pediátricos como:

- Terapia coadyuvante en el protocolo de tratamiento de la hiperamonemia aguda debida a la deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (NAGS). (1.1)
- Terapia de mantenimiento para el tratamiento de la hiperamonemia crónica debida a la deficiencia de NAGS. (1.1)
- Terapia coadyuvante en el protocolo de tratamiento de la hiperamonemia aguda debida a acidemia propiónica (AP) o acidemia metilmalónica (AMM). (1.2)

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### Hiperamonemia aguda por deficiencia de NAGS (2.1)

- La dosis pediátrica y de adultos recomendada es de 100 mg/kg/día a 250 mg/kg/día dividida en 2 a 4 dosis y redondeada a los 100 mg más cercanos.

#### Hiperamonemia crónica por deficiencia de NAGS (2.1)

- La dosis pediátrica y de adultos recomendada es de 10 mg/kg/día a 100 mg/kg/día dividida en 2 a 4 dosis y redondeada a los 100 mg más cercanos.

#### Control terapéutico de la deficiencia de NAGS (2.1)

- Se debe vigilar cuidadosamente el amoníaco plasmático y ajustar la dosis para mantener el nivel de amoníaco dentro del rango normal según la edad del paciente, teniendo en cuenta su estado clínico.

#### Hiperamonemia aguda debido a AP o AMM (2.2)

- La dosis recomendada para adultos y niños es:
  - 150 mg/kg/día en pacientes  $\leq 15$  kg
  - 3.3 g/m<sup>2</sup>/día en pacientes  $>15$  kg.
- Dividir la dosis diaria en dos dosis iguales y redondear a los 50 mg más cercanos; administrar cada dosis con 12 horas de diferencia.
- Continuar el tratamiento hasta que el nivel de amoníaco sea inferior a 50 micromol/L y durante un máximo de 7 días.

Consulte la información de prescripción completa para ver las instrucciones sobre el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (2.3)

#### Preparación y forma de administración (2.4)

- Diluir los comprimidos de CARBAGLU en agua. No ingerir entero o triturado.
- Tomar inmediatamente antes de las comidas o de la alimentación.
- Si desea obtener instrucciones adicionales sobre la preparación y la administración por vía oral o a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía, consulte la información de prescripción completa.

### FORMULACIÓN Y CONCENTRACIÓN

Comprimidos para suspensión oral de 200 mg, ranurados de forma práctica. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

### REACCIONES ADVERSAS

- Deficiencia de NAGS: Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 13\%$ ) son vómitos, dolor abdominal, piroxia, amigdalitis, anemia, diarrea, infección de oído, infecciones, nasofaringitis, disminución de la hemoglobina, y cefalea. (6.1)
- AP y AMM: Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) son neutropenia, anemia, vómitos, desequilibrio electrolítico, hiporexia, hipoglucemia, letargia/estupor, encefalopatía y pancreatitis/aumento de la lipasa. (6.1)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Recordati Rare Diseases Inc. al 1-888-575-8344 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Véase el punto 17 sobre INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE y el etiquetado aprobado por la FDA para el paciente.

Revisado: 8/2021

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Hiperamonemia aguda y crónica por deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (NAGS)
- 1.2 Hiperamonemia aguda debido a acidemia propiónica (AP) o acidemia metilmalónica (AMM)

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada para hiperamonemia aguda o crónica por deficiencia de NAGS
- 2.2 Dosis recomendada para hiperamonemia aguda por AP o AMM
- 2.3 Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal
- 2.4 Preparación y forma de administración

### 3 FORMULACIÓN Y CONCENTRACIÓN

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia materna

- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal

### 10 Sobredosis

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Hiperamonemia aguda y crónica por deficiencia de NAGS
- 14.2 Hiperamonemia aguda debido a AP o AMM

### 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están enumeradas.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

1.1 Hiperamonemia aguda y crónica por deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (NAGS)  
CARBAGLU está indicado en pacientes pediátricos y adultos como:

- Terapia coadyuvante en el protocolo de tratamiento de la hiperamonemia aguda debida a la deficiencia de NAGS.
- Terapia de mantenimiento para el tratamiento de la hiperamonemia crónica debida a la deficiencia de NAGS.

1.2 Hiperamonemia aguda debido a acidemia propiónica (AP) o acidemia metilmalónica (AMM)

CARBAGLU está indicado en pacientes adultos y pediátricos como terapia coadyuvante en el protocolo de tratamiento de la hiperamonemia aguda debido a AP o AMM.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis recomendada para hiperamonemia aguda o crónica por deficiencia de NAGS

##### Inicio de tratamiento

Iniciar el tratamiento con CARBAGLU tan pronto como se sospeche el diagnóstico de deficiencia de NAGS, es decir, a partir del nacimiento, y bajo la supervisión de un equipo médico con experiencia en trastornos metabólicos.

##### Dosis en caso de hiperamonemia aguda por deficiencia de NAGS

- La dosis inicial diaria recomendada de CARBAGLU en pacientes pediátricos y adultos para la hiperamonemia aguda es de 100 mg/kg a 250 mg/kg.
- Dividir en 2 a 4 dosis y redondear a los 100 mg más cercanos (es decir, la mitad de un comprimido de CARBAGLU).
- Durante los episodios agudos de hiperamonemia, administrar CARBAGLU en combinación con otras terapias para reducir el amoníaco, como los medicamentos de vía alterna, la hemodiálisis y la restricción de proteínas.

##### Dosis en caso de hiperamonemia crónica por deficiencia de NAGS

- La dosis diaria recomendada de CARBAGLU en pacientes pediátricos y adultos para la hiperamonemia crónica por deficiencia de NAGS es de 10 mg/kg a 100 mg/kg.

- Dividir en 2 a 4 dosis y redondear a los 100 mg más cercanos (es decir, la mitad de un comprimido de CARBAGLU).
- Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario el uso concomitante de otras terapias para reducir el amoníaco y la restricción de proteínas según los niveles de amoníaco en plasma.

#### Control terapéutico

Vigilar cuidadosamente los niveles de amoníaco en plasma. Ajuste la dosis de CARBAGLU para mantener el nivel de amoníaco en plasma dentro del rango normal según la edad del paciente, teniendo en cuenta su condición clínica (por ejemplo, requerimientos nutricionales, ingesta de proteínas, parámetros de crecimiento, etc.).

Ajustar la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [véase Posología y administración (2.3)].

## 2.2 Posología recomendada en caso de hiperamonemia aguda por AP o AMM

### Inicio de tratamiento

Iniciar CARBAGLU para el tratamiento de la hiperamonemia aguda en pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de AP o AMM.

### Dosis para hiperamonemia aguda por AP o AMM

- La dosis diaria recomendada de CARBAGLU en pacientes pediátricos y adultos para la hiperamonemia aguda por AP o AMM es:
  - 150 mg/kg/día en pacientes  $\leq 15$  kg
  - 3.3 g/m<sup>2</sup>/día en pacientes  $>15$  kg
- Dividir la dosis diaria en 2 dosis iguales y redondear a los 50 mg más cercanos (es decir, a un cuarto de un comprimido de CARBAGLU). Administrar las dosis con un intervalo de 12 horas.
- Continuar el tratamiento con CARBAGLU hasta que el nivel de amoníaco sea inferior a 50 micromol/L y durante un máximo de 7 días.
- Durante los episodios agudos de hiperamonemia, administrar CARBAGLU en combinación con otras terapias para reducir el amoníaco, como glucosa intravenosa, insulina, L-carnitina, restricción de proteínas y diálisis.

Ajustar la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [véase Posología y administración (2.3)].

## 2.3 Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

No se justifica un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). La dosis recomendada de CARBAGLU en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se muestra a continuación:

	Insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Insuficiencia renal grave (eGFR <29 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
Hiperamonemia aguda por deficiencia de NAGS	50 mg/kg/día a 125 mg/kg/día dividida en 2 a 4 dosis y redondeada a los 50 mg más cercanos (es decir, un cuarto de un comprimido de CARBAGLU)	(15 mg/kg/día a 60 mg/kg/día divididos en 2 a 4 dosis y redondeados a los 50 mg más cercanos (es decir, un cuarto de un comprimido de CARBAGLU)
Crónica Hiperamonemia por deficiencia de NAGS	5 mg/kg/día a 50 mg/kg/día dividida en 2 a 4 dosis y redondeada a los 50 mg más cercanos (es decir, un cuarto de un comprimido de CARBAGLU)	(2 mg/kg/día a 25 mg/kg/día divididos en 2 a 4 dosis y redondeados a los 50 mg más cercanos (es decir, un cuarto de un comprimido de CARBAGLU)
Aguda Hiperamonemia debida a AP o AMM	◦ 75 mg/kg/día en pacientes con un peso $\leq 15$ kg ◦ 1.7 g/m <sup>2</sup> /día en pacientes con un peso $>15$ kg Dividir la dosis diaria en 2 dosis iguales y redondear a los 50 mg más cercanos (es decir, a un cuarto de un comprimido de CARBAGLU); y administrar cada dosis con un intervalo de 12 horas.	◦ 25 mg/kg/día en pacientes con un peso $\leq 15$ kg ◦ 0.55 g/m <sup>2</sup> /día en pacientes con un peso $>15$ kg Dividir la dosis diaria en 2 partes iguales y redondear a los 50 mg más cercanos (es decir, a un cuarto de un comprimido de CARBAGLU); y administrar cada dosis con un intervalo de 12 horas.

## 2.4 Preparación y forma de administración

### General

- Diluir los comprimidos de CARBAGLU en agua. No ingerir entero o triturado.
- Los comprimidos de CARBAGLU no se disuelven completamente en el agua, y pueden quedar partículas sin disolver en el recipiente de mezcla.
- Tomar CARBAGLU inmediatamente antes de las comidas o de la alimentación.
- La suspensión de CARBAGLU tiene un sabor ligeramente ácido.
- No se ha estudiado ni se recomienda preparar en alimentos o líquidos diferentes al agua.

### Administración por vía oral

La administración de CARBAGLU por vía oral debe realizarse de la siguiente manera:

- Agregar aproximadamente 2.5 mL de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada ½ or ¼ de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita.
- Añadir el comprimido de CARBAGLU en el vaso con agua.
- Mezclar con cuidado el comprimido y el agua.

- Tomar la mezcla de inmediato. Puede que queden restos del comprimido en el vaso.
- En este caso agregar más agua al vaso y tomar la mezcla inmediatamente. Repetir según sea necesario hasta que no queden restos del comprimido en el vaso.

### Administración por vía oral con jeringa

La administración de CARBAGLU con una jeringa oral debe realizarse de la siguiente manera:

- Agregar aproximadamente 2.5 mL de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada ½ or ¼ de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita.
- Añadir el comprimido de CARBAGLU en el vaso con agua.
- Mezclar con cuidado el comprimido y el agua.
- Extraer la mezcla con una jeringa oral y administrarla inmediatamente. Pueden quedar restos del comprimido en la jeringa.
- Volver a llenar la jeringa oral con un volumen mínimo de agua (1 a 2 mL) y administrar inmediatamente.
- Llenar nuevamente, según sea necesario, hasta que no queden restos del medicamento en la jeringa.

### Administración por tubo de alimentación nasogástrico (sonda NG) o de gastrostomía (sonda G).

Para los pacientes que tienen una sonda NG o sonda G, se debe administrar CARBAGLU de la siguiente manera:

- Agregar aproximadamente 2.5 mL de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada ½ or ¼ de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita.
- Añadir el comprimido de CARBAGLU en el vaso con agua.
- Mezclar con cuidado el comprimido y el agua.
- Extraer la mezcla con una jeringa con punta de catéter.
- Administrar la mezcla inmediatamente a través de la sonda NG o G. Pueden quedar restos del comprimido en la jeringa con punta de catéter o en la sonda de alimentación.
- Enjuagar inmediatamente con 1 a 2 mL de agua adicional la sonda NG o la sonda G.
- Enjuagar nuevamente la sonda, según sea necesario, hasta que no queden restos del medicamento en la jeringa o en el tubo de alimentación.

## 3 FORMULACIÓN Y CONCENTRACIÓN

CARBAGLU es un comprimido blanco y alargado de 200 mg para suspensión oral, ranurado de forma práctica con 3 líneas para dividir en 4 porciones iguales y codificado con una "C" en un lado.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas observadas de reacciones adversas de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas que se detectan en la práctica.

### Hiperamonemia aguda y crónica por deficiencia de NAGS

En un estudio retrospectivo de una serie de casos realizado en 23 pacientes con deficiencia de NAGS tratados con CARBAGLU, 17 de los 23 pacientes informaron de alguna reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (se presentan en  $\geq 13\%$  de los pacientes) son vómito, dolor abdominal, pirexia, amigdalitis, anemia, diarrea, infección de oído, infecciones, nasofaringitis, disminución de la hemoglobina, y cefalea.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que se produjeron en 2 o más pacientes con deficiencia de NAGS tratados con CARBAGLU en el estudio retrospectivo de una serie de casos ( $\geq 9\%$ ).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en  $\geq 2$  pacientes con deficiencia de NAGS tratados con CARBAGLU en el estudio retrospectivo de serie de casos

Reacciones adversas	Número de pacientes (N) (%)
Vómito	6 (26)
Dolor abdominal	4 (17)
Pirexia	4 (17)
Amigdalitis	4 (17)
Anemia	3 (13)
Diarrea	3 (13)
Infección de oído	3 (13)
Infecciones	3 (13)
Nasofaringitis	3 (13)
Disminución de hemoglobina	3 (13)
Cefalea	3 (13)
Disgeusia	2 (9)
Astenia	2 (9)
Hiperhidrosis	2 (9)
Influenza	2 (9)
Neumonía	2 (9)
Pérdida de peso	2 (9)
Anorexia	2 (9)
Somnolencia	2 (9)
Sarpullido	2 (9)



## Hiperamonemia aguda debida a AP o AMM

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 24 pacientes (15 con AP y 9 con AMM) experimentaron un total de 90 episodios hiperamonémicos que fueron aleatorizados 1:1 para ser tratados con CARBAGLU o con placebo, cada uno de ellos además recibió la pauta habitual de tratamiento, con una aleatorización basada en cada episodio hiperamonémico. El promedio de edad de los pacientes (DE) era de 9,2 años (7,7) y 12 (50%) pertenecían al sexo masculino.

CARBAGLU se administró a una dosis de 150 mg/kg/día para los pacientes  $\leq 15$  kg o de 3.3 g/m<sup>2</sup>/día para los pacientes  $>15$  kg, dividida en 2 dosis, durante una mediana de 4.14 días.

Se notificó al menos 1 reacción adversa durante el curso de los episodios de hiperamonemia en el 42.2% de los episodios de hiperamonemia. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) son neutropenia, anemia, vómito, desequilibrio electrolítico, hiporexia, hipoglucemia, letargia/estupor, encefalopatía y pancreatitis/aumento de la lipasa.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas ( $\geq 2\%$ ) durante los episodios de hiperamonemia en pacientes con AP o AMM tratados con CARBAGLU o placebo.

**Tabla 2: Reacciones adversas ( $\geq 2\%$ ) durante los episodios hiperamonémicos en pacientes con AP o AMM tratados con CARBAGLU o placebo.**

Reacciones adversas	Grupo de tratamiento	
	CARBAGLU N=42 episodios	Placebo N=48 episodios
	N (%)	N (%)
Neutropenia	6 (14)	4 (8)
Anemia	5 (12)	4 (8)
Vómito	3 (7)	1 (2)
Desequilibrio electrolítico	3 (7)	2 (4)
Hiporexia	2 (5)	1 (2)
Hipoglucemia	2 (5)	1 (2)
Letargia/estupor	2 (5)	1 (2)
Encefalopatía	2 (5)	0 (0)
Pancreatitis/aumento de la lipasa	2 (5)	0 (0)
Cardiomiopatía	1 (2)	0 (0)
Aumento de la alanina aminotransferasa	1 (2)	0 (0)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	1 (2)	0 (0)
Extravasación del sitio de infusión	1 (2)	0 (0)
Aumento del recuento de glóbulos blancos	1 (2)	0 (0)
Trastornos del comportamiento	1 (2)	0 (0)
Trastornos de sueño	1 (2)	0 (0)
Apnea	1 (2)	0 (0)
Hiperventilación	1 (2)	0 (0)

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de CARBAGLU posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Trastornos psiquiátricos:* manía

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* prurito, erupción cutánea eritematosa, maculopapular, o pustulosa.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que vigila los resultados del mismo en mujeres con deficiencia de NAGS expuestas a CARBAGLU. Si se administra CARBAGLU durante el embarazo, el personal sanitario debe informar de la exposición llamando al 1-888-575-8344.

#### Resumen del riesgo

Aunque los informes de casos raros de uso de CARBAGLU en mujeres embarazadas son insuficientes para informar de un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos, la deficiencia de NAGS, la AP y la AMM no tratadas pueden provocar daños neurológicos irreversibles y la muerte en esta población de pacientes [véase Consideraciones clínicas].

En un estudio de reproducción en animales, se redujo la supervivencia y el crecimiento de las crías nacidas de ratas que recibieron una dosis de ácido carginámico aproximadamente 38 veces superior a la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos.

Se desconoce el riesgo hereditario estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo asociado de defecto de nacimiento, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo hereditario estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

## Consideraciones clínicas

### Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

Las mujeres embarazadas con trastornos del ciclo de la urea, AP y AMM experimentan un aumento del estrés catabólico que puede desencadenar en una crisis hiperamonémica tanto en el periodo intraparto como en el postparto (3-14 días después del parto). Entre las complicaciones maternas relacionadas con la crisis hiperamonémica se encuentran las alteraciones neurológicas, el coma y, en algunos casos, la muerte.

### Datos

#### Datos en animales

No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal en ratas gestantes tratadas con hasta 2000 mg/kg/día (aproximadamente 38 veces la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos [100 mg/kg/día] en función del AUC [área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo]) desde dos semanas antes del apareamiento a través de la organogénesis o en conejas preñadas tratadas con hasta 1000 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos [100 mg/kg/día] en función del AUC) durante la organogénesis.

En un estudio de desarrollo perinatal y postnatal, las ratas hembras recibieron ácido carginámico oral desde la organogénesis hasta el periodo de lactancia a dosis de 500 y 2000 mg/kg/día. Se observó disminución del crecimiento de la cría en dosis  $\geq 500$  mg/kg/día (aproximadamente 38 veces la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos [100 mg/kg/día] en función del AUC) y se observó reducción de la supervivencia de la cría durante la lactancia a 2000 mg/kg/día (aproximadamente 38 veces la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos [100 mg/kg/día] en función del AUC). No se observaron efectos en el desarrollo físico y sexual, ni en el aprendizaje y la memoria o el rendimiento reproductivo durante la maduración de la cría sobreviviente a dosis maternas de hasta 2000 mg/kg/día. La dosis alta (2000 mg/kg/día) produjo toxicidad materna (problemas de aumento de peso y aproximadamente 10% de mortalidad).

### 8.2 Lactancia materna

#### Resumen del riesgo

Se desconoce si CARBAGLU se excreta en la leche materna humana. No se dispone de datos sobre los efectos del ácido carginámico en el lactante o en la producción de leche. El ácido carginámico está presente en la leche de las ratas que recibieron tratamiento. Cuando un fármaco se encuentra en la leche animal, es probable que también se encuentre en la leche humana.

Los beneficios para el desarrollo y la salud durante la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de CARBAGLU y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de CARBAGLU o de la condición materna subyacente.

### 8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de CARBAGLU para el tratamiento de pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 17 años de edad) con hiperamonemia aguda o crónica por deficiencia de NAGS e hiperamonemia aguda por AP o AMM, y la información sobre estos usos se describe en la etiqueta. No existen datos suficientes para determinar si hay una diferencia en las respuestas clínicas o bioquímicas entre los pacientes adultos y pediátricos tratados con CARBAGLU.

### 8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CARBAGLU no incluyeron pacientes  $\geq 65$  años.

### 8.6 Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de ácido carginámico aumentaron en pacientes con insuficiencia renal [véase Farmacología clínica (12.3)]. Reducir la dosis de CARBAGLU en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [véase Posología y administración (2.3)]. La farmacocinética del ácido carginámico no se ha evaluado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

## 10 SOBREDOSIS

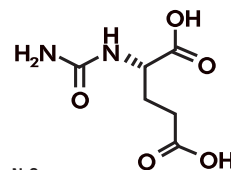
Un paciente tratado con 650 mg/kg/día de CARBAGLU desarrolló síntomas parecidos al síndrome de intoxicación por glutamato monosódico que se caracterizó por taquicardia, sudoración profusa, aumento de las secreciones bronquiales, aumento de la temperatura corporal e inquietud. Estos síntomas se resolvieron con reducción de la dosis.

## 11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de CARBAGLU para suspensión oral contiene 200 mg de ácido carginámico. El ácido carginámico, la sustancia activa, es un activador de la Carbamoil Fosfato Sintetasa 1 (CPS 1) y es soluble en agua hirviendo, ligeramente soluble en agua fría y prácticamente insoluble en solventes orgánicos.

El nombre químico del ácido carginámico es ácido N-carbamoil-L-glutámico o ácido (2S)-2-(carbamoilamino) pentanodioico, y tiene un peso molecular de 190.16.

La fórmula estructural es:



Fórmula molecular: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Los ingredientes inactivos de CARBAGLU son croscarmelosa de sodio, hipromelosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, lauril sulfato de sodio y estearil fumarato de sodio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El ácido carglúmico es un análogo sintético estructural del N-acetilglutamato (NAG) que se produce a partir de glutamato y acetil-CoA en una reacción catalizada por la enzima hepática mitocondrial N-acetilglutamato sintasa (NAGS). La NAG actúa como un activador alostérico esencial de la Carbamoil Fosfato Sintetasa 1 (CPS 1), una enzima hepática mitocondrial que cataliza la primera reacción del ciclo de la urea. El ciclo de la urea, cuya función es la eliminación del amoníaco, engloba una serie de reacciones bioquímicas en el hígado que dan como resultado la conversión de amoníaco en urea, que luego se excreta a través de la orina. El ácido carglúmico actúa como activador de la CPS1, mejora o restablece la función del ciclo de la urea y facilita la desintoxicación del amoníaco y la producción de urea.

### 12.2 Farmacodinámica

En una revisión retrospectiva de curso clínico en 23 pacientes con deficiencia de NAGS, el ácido carglúmico redujo los niveles de amoníaco en plasma en 24 horas cuando se administró con y sin terapias concomitantes para reducir el amoníaco. No se ha identificado una relación dosis-respuesta.

#### Electrofisiología cardíaca

El efecto del ácido carglúmico se evaluó en un ensayo aleatorizado de fase 1 en 76 voluntarios sanos. El ensayo sugiere que la dosis terapéutica máxima (250 mg/kg/día) no prolonga el intervalo QT de forma clínicamente relevante.

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del ácido carglúmico en sujetos sanos después de infusión intravenosa (IV) durante 2 horas a 8 mg/kg o la administración oral de 100 mg/kg se resume en la Tabla 3.

Tabla 3: Promedio (DE) de los parámetros farmacocinéticos del ácido carglúmico en sujetos sanos

Parámetro de PK	Infusión IV de 8 mg/kg (N=10)	Vía oral 100 mg/kg (N=12)
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	8613 (558)	3284 (321)
T <sub>máx</sub> (hr)#	2 (1-2)	3 (2-4)
(ng*hr/mL)	24501 (1613)	31426 (2150)
T <sub>1/2</sub> (hr)	31 (3)	25 (2)
CL (L/hr/kg)	0.34 (0.02)	N/A
Vd (L/kg)	15 (1)	N/A

#Mediana (rango); N/A, no aplica

#### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de CARBAGLU después de la administración oral de 100 mg/kg en sujetos sanos es aproximadamente del 10%.

#### Distribución

El ácido carglúmico no se une a las proteínas plasmáticas.

#### Eliminación

El ácido carglúmico se excreta predominantemente por los riñones como producto inalterado.

#### Metabolismo

Una proporción de ácido carglúmico se metaboliza por la flora bacteriana intestinal.

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

#### Excreción

Después de la administración oral de 100 mg/kg de CARBAGLU radiomarcado, el 9% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y hasta el 60% de la dosis se recupera sin cambios en las heces.

#### Poblaciones específicas

##### Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del ácido carglúmico en sujetos con insuficiencia renal se comparó con la de sujetos sanos con función renal normal después de la administración oral de una dosis única de CARBAGLU 40 mg/kg o 80 mg/kg. En la Tabla 4 se resumen la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>0-1</sub> del

Tabla 4: Media (DE) de la C<sub>máx</sub> y AUC<sub>0-1</sub> del ácido carglúmico después de la administración de una dosis oral única de 80 mg/kg o 40 mg/kg de CARBAGLU en sujetos con insuficiencia renal y en sujetos de control sanos con función renal normal.

Parámetros de PK	Función renal normal <sup>1a</sup> : eGFR ≥90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (N=8)	Insuficiencia renal leve: eGFR 60-89 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (N=8)	Insuficiencia renal moderada: eGFR 30-59 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (N=8)	Función renal normal <sup>1b</sup> : eGFR ≥90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (N=8)	Insuficiencia renal grave: eGFR ≤29 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (N=8)
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	2983 (552)	4310 (1937)	6129 (1854)	1890 (901)	8377 (3815)
AUC <sub>0-1</sub> (ng*hr/mL)	28313 (6204)	39545 (12109)	79766 (19708)	20212 (6186)	143075 (55910)

Los grupos de tratamiento 1a y 1b representan dos grupos de control diferentes emparejados compuestos de sujetos sanos con función renal normal.

ácido carglúmico. El cociente de media geométrica (IC del 90%) del AUC<sub>0-1</sub> en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave en relación con los de sus sujetos de control emparejados con función renal normal fue de aproximadamente 1.3 (1.01, 1.68), 2.0 (1.65, 2.54) y 4.6 (3.36, 6.34) respectivamente [véase Posología y administración (2.3)].

#### Estudios sobre las interacciones farmacológicas

Según estudios *in vitro*, el ácido carglúmico no es un inductor de las enzimas CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C y CYP3A4/5, y no es un inhibidor de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5.

Según estudios *in vitro*, el ácido carglúmico es un sustrato del transportador humano OAT1. El ácido carglúmico no es un sustrato de MDR1, BCRP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, y OCT2. El ácido carglúmico no es un inhibidor de los transportadores humanos BSEP, BCRP, MDR1, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, y OCT2.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de fertilidad

El potencial carcinogénico del ácido carglúmico se evaluó en un estudio de carcinogenicidad durante 2 años en ratas. El ácido carglúmico en dosis orales de hasta 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos [100 mg/kg/día] en función del AUC) no demostró tumorigenicidad.

El ácido carglúmico dio resultados negativos en la prueba de Ames, el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas.

No se registraron efectos sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo en ratas hembras con dosis orales de hasta 2000 mg/kg/día (aproximadamente 38 veces la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos [100 mg/kg/día] en función del AUC). En un estudio separado, el apareamiento y la fertilidad no se vieron afectados en ratas macho con dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día (aproximadamente 34 veces la dosis máxima de mantenimiento conocida en humanos [100 mg/kg/día] en función del AUC).

## 14 ENSAYOS CLÍNICOS

### 14.1 Hiperamonemia aguda y crónica por deficiencia de NAGS

La eficacia de CARBAGLU en el tratamiento de la hiperamonemia aguda y crónica debida a la deficiencia de NAGS se evaluó en un estudio retrospectivo de una serie de casos de 23 pacientes con deficiencia de NAGS tratados con CARBAGLU durante una mediana de 7.9 años (rango de 0.6 a 20.8 años). Para tratamiento agudo, los pacientes recibieron CARBAGLU a razón de 100 mg/kg/día a 250 mg/kg/día administrados principalmente en 2 a 4 dosis divididas. Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis se redujo con el tiempo en función del nivel de amoníaco en plasma y de la respuesta clínica.

Las características iniciales de la población de pacientes se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Características iniciales de los 23 pacientes con deficiencia de NAGS

Sexo	Pacientes N=23	
	Masculino	14 (61%)
Edad al inicio de la terapia con CARBAGLU (años)	Femenino	9 (39%)
	Media (DE)	2 (4)
Grupos de edad al inicio de la terapia con CARBAGLU	Min-Máx	0-13
	<30 días	9 (39%)
	>30 días-11 meses	9 (39%)
Mutaciones del gen NAGS mediante pruebas de ADN	>1-13 años	5 (22%)
	Homocigoto	14 (61%)
	Heterocigoto	4 (17%)
Situación actual del tratamiento de los pacientes	No disponible	5 (22%)
	En curso	18 (78%)
	Descontinuado	5 (22%)

Los datos clínicos y bioquímicos de la serie de 23 pacientes se recogieron de forma retrospectiva, no se ocultaron ni controlaron, lo que impide realizar pruebas estadísticas formales. La eficacia a corto plazo se evaluó mediante el cambio de la media y la mediana de los niveles de amoniaco en plasma desde el inicio hasta los días 1 a 3. La persistencia del efecto se evaluó mediante el cambio de a media y la mediana del nivel de amoniaco en plasma a largo plazo. De los 23 pacientes con deficiencia de NAGS en la serie de casos, 13 pacientes eran evaluables por tener niveles de amoniaco en plasma documentados antes del tratamiento con CARBAGLU y después del tratamiento a largo plazo. La Tabla 5 resume los niveles de amoniaco en plasma al inicio, y en los días 1 a 3 después del tratamiento con CARBAGLU y el tratamiento a largo plazo con CARBAGLU (media de 8 años) en los 13 pacientes evaluables.

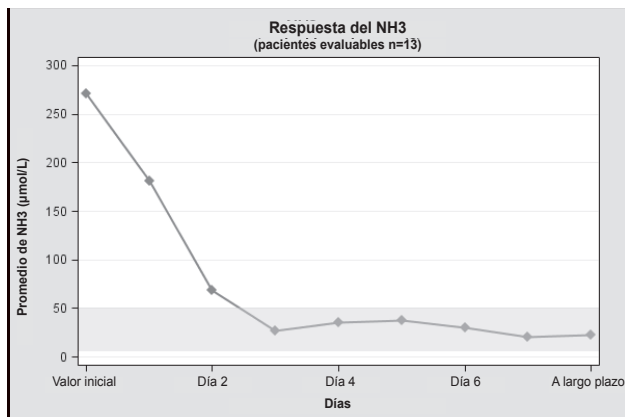
Los 13 pacientes tenían niveles de amoniaco plasmático elevados al inicio (media de 271 micromol/L; rango normal: 5 a 50 micromol/L). Al tercer día y con el tratamiento a largo plazo, se alcanzaron niveles normales de amoniaco en plasma (Tabla 6).

**Tabla 6: Niveles de amoniaco en plasma en pacientes con deficiencia de NAGS al inicio y después del tratamiento con CARBAGLU**

Intervalo de tiempo	Pacientes (N=13)	Nivel de amoniaco (micromol/L)
Valores iniciales (previo a la primera dosis de CARBAGLU)	N	13
	Media (DE)	271 (359)
	Mediana	157
	Rango	72-1428
	Faltan datos	0
Día 1	N	10
	Media (DE)	181 (358)
	Mediana	65
	Rango	25-1190
	Faltan datos	3
Día 2	N	8
	Media (DE)	69 (78)
	Mediana	44
	Rango	11-255
	Faltan datos	5
Día 3	N	5
	Media (DE)	27 (11)
	Mediana	25
	Rango	12-42
	Faltan datos	8
Tratamiento a largo plazo (duración mediana de 8 años; duración mediana de 6 años; rango 1-16 años según el último valor durante el tratamiento con CARBAGLU)	N	13
	Media (DE)	23 (7)
	Mediana	24
	Rango	9-34
	Faltan datos	0

La Figura 1 muestra la media del nivel de amoniaco en plasma al inicio y el descenso que se observa después del tratamiento con CARBAGLU en los 13 pacientes evaluables con deficiencia de NAGS.

**Figura 1: Media de amoniaco en plasma en 13 pacientes evaluables con deficiencia de NAGS al inicio y después del tratamiento con CARBAGLU**



#### 14.2 Hiperamonemia aguda debido a AP o AMM

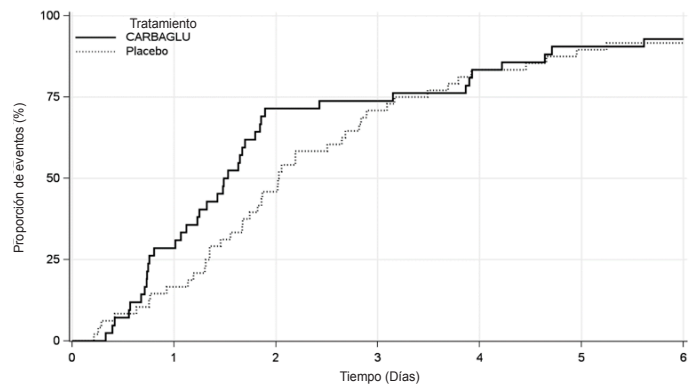
Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico evaluó la eficacia de CARBAGLU en el tratamiento de la hiperamonemia en pacientes con AP y AMM (NCT01599286).

Los episodios hiperamonémicos que cumplían los criterios como ingreso en el hospital con un nivel de amoniaco en plasma  $\geq 70$  micromol/L, se asignaron al azar 1:1 para recibir CARBAGLU

o placebo durante 7 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero. Todos los pacientes recibieron el protocolo de tratamiento habitual, incluyendo una combinación de restricción de proteínas, glucosa intravenosa, insulina y/o L-carnitina; además se prohibió el uso de medicamentos de vías alternativas (por ejemplo, benzoato de sodio y medicamentos con fenilacetato como metabolito activo). El CARBAGLU se dosificó a 150 mg/kg/día en los pacientes  $\leq 15$  kg y a 3.3 g/m<sup>2</sup>/día en los pacientes  $> 15$  kg y se dividió en 2 dosis iguales administradas con 12 horas de diferencia por sonda NG, sonda de gastrostomía o jeringa oral. Las pruebas de amoniaco en plasma se realizaron antes de la aleatorización y después de cada dosis en intervalos de 6-12 horas durante las primeras 48 horas y cada día a partir de entonces si el nivel de amoniaco era  $\geq 50$  micromol/L.

La evaluación de la eficacia se basó en 90 episodios de hiperamonemia (42 tratados con CARBAGLU y 48 con placebo) en 24 pacientes (12 hombres y 12 mujeres) con AP (n = 15) o AMM (n = 9). La mediana de edad de los pacientes fue de 8 años (rango de 4 días a 29 años). El criterio de valoración primario consistió en el tiempo transcurrido desde la primera dosis del fármaco hasta el nivel de amoniaco en plasma  $\leq 50$  micromol/L (rango normal) o el alta hospitalaria. La mediana del tiempo para alcanzar el criterio de valoración primario fue de 1.5 días en el grupo de CARBAGLU en comparación con 2.0 días en el grupo de placebo, una diferencia de 0.5 días (intervalo de confianza del 95%: -1.2, 0.1), impulsada exclusivamente por un efecto sobre la normalización del amoniaco plasmático. Durante el transcurso de los tres primeros días de tratamiento, una mayor proporción de episodios tratados con CARBAGLU alcanzó el criterio de valoración primario en comparación con los episodios tratados con placebo (Figura 2).

**Figura 2: Episodios que alcanzan el nivel de amoniaco plasmático  $\leq 50$  micromol/L o el alta hospitalaria en pacientes con AP o AMM tratados con CARBAGLU o placebo durante un máximo de 7 días.**



#### 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

##### Presentación

CARBAGLU es un comprimido blanco y alargado de 200 mg para suspensión oral, ranurado de forma práctica con 3 líneas para dividir en 4 porciones iguales y codificado con una "C" en un lado.

CARBAGLU está disponible en 5 o 60 comprimidos en un frasco de polietileno de alta densidad con tapa de polipropileno a prueba de niños y unidad desecante.

NDC 52276-312-05 Frascos de 5 comprimidos

NDC 52276-312-60 Frascos de 60 comprimidos

##### Almacenamiento

Conservar en el envase original sin abrir a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F a 46°F).

Después de abierto:

- No refrigerar, conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C (59°F y 86°F).
- Mantener el envase bien cerrado cada vez que lo abra y cierre para protegerlo de la humedad.
- Escribir la fecha de apertura en el envase del comprimido.
- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- Descartar un mes después de que se abre por primera vez.

#### 17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta aprobada por la FDA dirigida al paciente (Instrucciones de uso).

Indique al paciente lo siguiente:

##### Preparación y administración [véase Posología y administración (2.3)]

- Diluir los comprimidos de CARBAGLU en agua. No ingerir entero o triturado.
- Tomar CARBAGLU inmediatamente antes de las comidas o de la alimentación.
- Los comprimidos de CARBAGLU dispersos en agua pueden administrarse por vía oral o a través de una sonda nasogástrica o una sonda de gastrostomía, tal como se describe en las *Instrucciones de uso*.

**Almacenamiento** *[véase Presentación, almacenamiento y manipulación (16)]*

- Guardar el envase SIN ABRIR en el refrigerador a una temperatura de 2 a 8 °C (36 a 46 °F).
- Después de abrir el envase por primera vez, no refrigerar, conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C (59°F y 86°F). Mantener el envase bien cerrado para protegerlo de la humedad. Escribir la fecha de apertura en el envase del comprimido.
- Desechar un mes después de que se abre por primera vez. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

**Embarazo** *[véase Uso en poblaciones específicas (8.1)]*

Informe a las mujeres con deficiencia de NAGS que estén expuestas a CARBAGLU durante la gestación que existe un programa de vigilancia del embarazo que controla los resultados del mismo.

Suministrado por:  
Recordati Rare Diseases  
Puteaux, Francia

Autorizado y distribuido por:  
Recordati Rare Diseases Inc.  
LEBANON, NJ 08833



Carbaglu® es una marca comercial con licencia de Recordati Rare Diseases Inc.

Actualización del etiquetado de este producto. Para obtener la información más reciente de prescripción, visite [www.recordatirarediseases.com/us](http://www.recordatirarediseases.com/us) o [www.carbaglu.com](http://www.carbaglu.com).

**INSTRUCCIONES DE USO**  
**CARBAGLU® (CAR-buh-gloo)**  
**(ácido caglúmico)**  
**Comprimidos para suspensión oral**

**Información importante:**

- Los comprimidos de CARBAGLU para suspensión oral (comprimido de CARBAGLU) deben mezclarse con agua antes de tomarlos. Los comprimidos de CARBAGLU no deben mezclarse con ningún otro alimento o líquido.
- No ingiera los comprimidos de CARBAGLU enteros.
- No triture los comprimidos de CARBAGLU.
- Tome CARBAGLU inmediatamente antes de las comidas o de la alimentación.
- La mezcla de agua y comprimido de CARBAGLU tiene un sabor ligeramente ácido.

Es posible que tenga que pedirle a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico un vaso medidor para determinar la cantidad correcta de agua que necesitará para preparar la dosis de CARBAGLU.

El comprimido de CARBAGLU tiene 3 líneas que sirven para dividir el comprimido en 4 partes iguales con el fin de cuantificar la dosis prescrita. Pregunte a su proveedor de atención médica si tiene alguna duda sobre cómo dividir el comprimido de forma correcta o sobre la dosis prescrita.

**Tome los comprimidos de CARBAGLU por vía oral en un vaso:**

**Niños y adultos**

1. Agregue aproximadamente 2.5 mL de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{4}$  de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita. Por ejemplo:
  - Si la dosis prescrita es de 2 comprimidos de CARBAGLU, agregue aproximadamente 5 mL de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de 2 y un  $\frac{1}{4}$  de comprimidos de CARBAGLU agregue aproximadamente 7.5 mL de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de 2 y un  $\frac{1}{2}$  de comprimidos de CARBAGLU agregue aproximadamente 7.5 mL de agua en el vaso.
  - Consulte a su proveedor de salud médica si no está seguro de la cantidad de agua que debe usar para la dosis prescrita de CARBAGLU.
2. Coloque la cantidad prescrita de comprimidos de CARBAGLU en el vaso con agua.
3. Mezcle con cuidado los comprimidos de CARBAGLU y el agua en el vaso para evitar derramar la suspensión. Los comprimidos de CARBAGLU no se disuelven completamente en el agua.
4. Ingiera la mezcla de comprimidos de CARBAGLU y agua de inmediato.
5. Puede que queden restos del comprimido en el vaso. Agregue más agua para enjuagar el vaso e ingiera la mezcla inmediatamente.
6. Repita el paso 5 hasta que no queden restos del medicamento en el vaso.

**Administración de los comprimidos de CARBAGLU usando una jeringa oral:**

**Niños**

1. Agregue aproximadamente 2.5 mL de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{4}$  de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita. Por ejemplo:

- Si la dosis prescrita es de 2 comprimidos de CARBAGLU, agregue aproximadamente 5 mL de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de 2 y un  $\frac{1}{4}$  de comprimidos de CARBAGLU agregue aproximadamente 7.5 mL de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de 2 y un  $\frac{1}{2}$  de comprimidos de CARBAGLU agregue aproximadamente 7.5 mL de agua en el vaso.
  - Consulte a su proveedor de salud médica si no está seguro de la cantidad de agua que debe usar para la dosis prescrita de CARBAGLU.
2. Coloque la cantidad prescrita de comprimidos de CARBAGLU en el vaso con agua.
  3. Mezcle con cuidado los comprimidos de CARBAGLU y el agua en el vaso para evitar derramar la suspensión. Los comprimidos de CARBAGLU no se disuelven completamente en el agua.
  4. Extraiga toda la mezcla del comprimido de CARBAGLU y agua del vaso con una jeringa oral.
  5. De al niño la mezcla del comprimido de CARBAGLU y agua inmediatamente colocando la punta de la jeringa en el interior de la mejilla, ya sea en el lado derecho o izquierdo. Presione lentamente el émbolo hasta administrar todo el medicamento.
  6. Pueden quedar restos del comprimido en la jeringa oral. Vuelva a llenar la jeringa con al menos 1 a 2 mL de agua y administre la mezcla inmediatamente al niño.
  7. Repita el paso 6 hasta que no queden restos del medicamento en la jeringa.

**Administración de comprimidos de CARBAGLU a través de una sonda nasogástrica (NG) o sonda de gastrostomía (sonda G):**

**Niños y adultos**

1. Agregue aproximadamente 2.5 mL de agua en un vaso pequeño por cada comprimido de CARBAGLU o cada  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{4}$  de comprimido de CARBAGLU necesario para la dosis prescrita. Por ejemplo:
  - Si la dosis prescrita es de 2 comprimidos de CARBAGLU, agregue aproximadamente 5 mL de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de 2 y un  $\frac{1}{4}$  de comprimidos de CARBAGLU agregue aproximadamente 7.5 mL de agua en el vaso.
  - Si la dosis prescrita es de 2 y un  $\frac{1}{2}$  de comprimidos de CARBAGLU agregue aproximadamente 7.5 mL de agua en el vaso.
  - Consulte a su proveedor de salud médica si no está seguro de la cantidad de agua que debe usar para la dosis prescrita de CARBAGLU.
2. Coloque la cantidad prescrita de comprimidos de CARBAGLU en el vaso con agua.
3. Mezcle con cuidado los comprimidos de CARBAGLU y el agua en el vaso para evitar derramar la suspensión. Los comprimidos de CARBAGLU no se disuelven completamente en el agua.
4. Extraiga toda la mezcla del comprimido de CARBAGLU y agua en el vaso con una jeringa con punta de catéter.
5. Conecte la jeringa con punta de catéter a la sonda NG o de gastrostomía.

6. Administre la mezcla del comprimido de CARBAGLU y agua a través de la sonda NG o de gastrostomía de **inmediato**.
7. Pueden quedar restos del comprimido en la jeringa con punta de catéter o en la sonda de alimentación.
8. Vuelva a llenar la jeringa de punta de catéter con 1 mL a 2 mL de agua y enjuague la sonda de alimentación **inmediatamente**.
9. Repita el paso 8 hasta que no queden restos del medicamento en la jeringa con punta de catéter o en la sonda.

#### ¿Cómo debo almacenar CARBAGLU?

- **Antes de abrir el envase**, guarde CARBAGLU en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C) en su propio frasco.
- **Después de abrir el envase**, guarde CARBAGLU a temperatura ambiente entre 59°F y 86°F (15°C a 30°C). **No guarde CARBAGLU en el refrigerador después de abierto.**
  - Mantenga los comprimidos de CARBAGLU en un recipiente herméticamente cerrado para protegerlos de la humedad.
  - Escriba la fecha en que se abrió el envase de los comprimidos de CARBAGLU en la etiqueta del frasco. Deseche los comprimidos que no utilizó un mes después de abrir el envase.
- No utilice después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- **Mantenga CARBAGLU y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Estas instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

**Distribuido por:**  
RECORDATI RARE DISEASES Inc.  
LEBANON, NJ 08833



Emitido: 8/2021

Carbaglu® es una marca registrada de Recordati Rare Diseases

PP-CBGL-US-0284