

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido carginico Waymade 200 mg comprimidos dispersíveis

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de ácido carginico.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém até 3 mg de sódio (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível

Os comprimidos são comprimidos dispersíveis alongados, brancos a esbranquiçados, 18 mm x 6 mm, com três ranhuras em ambos os lados e gravados 'N's num dos lados.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Ácido carginico Waymade 200 mg comprimidos dispersíveis são indicados no tratamento de

- hiperamoniemia provocada por uma deficiência primária de N-acetilglutamato sintase.
- hiperamoniemia provocada por acidemia isovalérica.
- hiperamoniemia provocada por acidemia metilmalónica.
- hiperamoniemia provocada por acidemia propiónica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ácido carginico Waymade 200 mg comprimidos dispersíveis 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, por forma a manter taxas plasmáticas normais de amoníaco (ver secção 4.4).

A longo prazo, talvez não se mostre necessário aumentar a dose de acordo com o peso corporal, desde que o controlo metabólico adequado seja assegurado; o intervalo das doses diárias varia entre 10 mg/kg e 100 mg/kg.

#### Teste de resposta ao ácido carginómico

É aconselhável testar individualmente a capacidade de resposta ao ácido carginómico 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 amoníaco no plasma, pelo menos antes de cada administração; deverá normalizar no prazo de algumas horas após início do Ácido carginómico Waymade 200 mg comprimidos despidíveis.

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

- Para acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica e acidemia propiónica:

O tratamento deve ser iniciado quando ocorre hiperamoniemia em doentes 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 amoníaco (ver secção 4.4).

#### Modo de administração

Este medicamento destina-se EXCLUSIVAMENTE a uma 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 dispersados 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.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A amamentação está contra-indicada durante a utilização de ácido carginico (ver secções 4.6 e 5.3).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Controlo terapêutico

As taxas plasmáticas de amoníaco e aminoácidos deverão ser mantidas dentro dos limites normais.

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

##### Controlo nutricional

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

Este medicamento contém até 3 mg de sódio por comprimidos equivalente a 0,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio.

A dose diária máxima deste produto é equivalente a 20% da ingestão diária máxima de sódio recomendada pela OMS.

Ácido carginico Waymade 200 mg comprimidos dispersíveis são considerados ricos em sódio. Isso deve ser levado em consideração principalmente para aqueles que seguem uma dieta com baixo teor de sal.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

No que respeita ao ácido carginico, não existem dados clínicos sobre casos de gravidez a ele expostos.

Estudos em animais revelaram uma toxicidade mínima em relação ao desenvolvimento (ver secção 5.3). Este medicamento só deve ser receitado a mulheres grávidas com muita precaução.

##### Amamentação

Apesar de não se saber se o ácido carginólico é excretado no leite humano, a sua presença foi detectada no leite de ratos fêmeas lactantes (ver secção 5.3). Por esta razão a amamentação está contra-indicada durante a utilização de ácido carginólico (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados humanos sobre o efeito do ácido carginólico na fertilidade. Em ratos, não foram observados efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina com o tratamento com ácido carginólico (ver secção 5.3).

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

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	Pouco frequente: aumento das transaminases
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente: aumento da sudação Desconhecido: erupção cutânea

##### - Efeitos indesejáveis na acidemia orgânica

Cardiopatias	Pouco frequente: bradicardia
Doenças gastrointestinais	Pouco frequente: diarreia, vômitos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequente: pirexia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido: erupção cutânea

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, IP.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Num doente tratado com ácido carginómico, no qual a dose foi aumentada para um máximo de 750 mg/kg/dia, ocorreram sintomas de intoxicação, passíveis de serem caracterizados como uma reacção simpatomimética: taquicardia, sudação profunda, aumento da secreção brônquica, aumento da temperatura do corpo e inquietação. Estes sintomas resolveram-se com a redução da dose.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.4.1 - Aminoácidos e derivados; Código ATC: A16AA05

#### Mecanismo de acção

O ácido carginómico é um análogo estrutural do N-acetilglutamato, que constitui o activador natural da carbamoilfosfato sintetase, primeira enzima do ciclo da ureia. Foi demonstrado in vitro que o ácido carginómico activa a carbamoilfosfato sintetase no fígado. Apesar da afinidade da carbamoilfosfato sintetase ao ácido carginómico ser menor do que ao N-acetilglutamato, o ácido carginómico revelou, in vivo, estimular a carbamoilfosfato sintetase e ser mais eficaz do que o N-acetilglutamato no que diz respeito à protecção contra a intoxicação de amoníaco em ratos. Esta constatação foi explicada pelas seguintes observações:

- i) A membrana mitocondrial é mais rapidamente permeável ao ácido carginómico do que ao N-acetilglutamato.
- ii) O ácido carginómico 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 conducentes a uma maior disponibilidade de amoníaco (jejum, dieta sem proteínas ou dieta com alto teor proteico). O ácido carginico revelou reduzir as taxas de amoníaco no sangue e aumentar as taxas de ureia no sangue e na urina, enquanto que o teor hepático de activadores de carbamoilfosfato sintetase aumentou significativamente.

#### Eficácia clínica e segurança

Em doentes com deficiência da N-acetilglutamato sintase, ficou demonstrado que o ácido carginico induz uma normalização rápida das taxas plasmáticas de amoníaco, regra geral no espaço de 24 horas. Sempre que o tratamento foi instituído antes de qualquer lesão cerebral permanente, os doentes exibiram um crescimento e um desenvolvimento psicomotor normais.

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

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do ácido carginico 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 carginico seja absorvido. Para este nível de dosagem, em 12 voluntários aos quais foi administrado ácido carginico 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 carginico é bifásica com uma fase rápida ao longo das primeiras 12 horas após a administração seguida por uma fase lenta (semivida terminal até 28 horas).

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

#### Metabolismo

Uma fração do ácido carginico 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 detetados metabolitos no plasma com um máximo às 36-48 horas e um declínio muito lento (semivida de cerca de 100 horas).

O produto final do metabolismo do ácido carginico 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 taxas plasmáticas de ácido carginólico foram medidas em doentes 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 taxas diminuiram lentamente, ao longo de 15 horas, para concentrações aproximadas de 100 ng/ml.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de segurança farmacológica demonstraram que o ácido carginólico 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.

Ácido carginólico não revelou qualquer atividade mutagénica 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 carginólico até 2800 mg/kg, por via oral, e 239 mg/kg por via endovenosa, não induziram mortalidade ou quaisquer sinais clínicos anómalos em ratos adultos. Em ratos recém-nascidos a receber diariamente ácido carginólico por sonda oral ao longo de 18 dias bem como em ratos jovens a receber diariamente ácido carginólico ao longo de 26 semanas, o Efeito de Nível Não Observado (NOEL - No Observed Effect Level) foi determinado como correspondendo a 500 mg/kg/dia e o Efeito Adverso de Nível Não Observado (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 evidência de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade em doses até à toxicidade materna que conduziram a uma exposição cinquenta vezes superior à humana em ratos e sete vezes em coelhos. O ácido carginólico é excretado no leite de ratos fêmeas a amamentar e, apesar de os parâmetros de desenvolvimento não estarem afectados, 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 sistémicas maternas após 500 e 2000 mg/kg/dia correspondiam, respetivamente, a vinte e cinco e setenta vezes a exposição humana esperada.

Não se procedeu à realização de qualquer estudo de carcinogenicidade com ácido carginólico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Laurilsulfato de sódio  
Sílica coloidal anidra  
Fumarato sódico de estearilo

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

#### Frasco

3 anos  
Após a primeira abertura do recipiente para comprimidos: 1 mês

#### Blister

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

#### Frasco

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.  
Após a primeira abertura do recipiente para comprimidos: Não refrigerar ou congelar.  
Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

#### Blister

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

#### Frasco

5, 15 ou 60 comprimidos em recipiente de polietileno de alta densidade com tampa de polipropileno resistente à abertura por crianças com forro e unidade dessecante.

#### Blister

5, 15 ou 60 comprimidos em blister Alu/Alu.



É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88,

1101CM Amsterdam,

Países Baixos

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: XXXXXXXX – 5 comprimidos dispersíveis, 200 mg, frasco

Nº de registo: XXXXXXXX – 15 comprimidos dispersíveis, 200 mg, frasco

Nº de registo: XXXXXXXX – 60 comprimidos dispersíveis, 200 mg, frasco

Nº de registo: XXXXXXXX – 5 comprimidos dispersíveis, 200 mg, blister

Nº de registo: XXXXXXXX – 15 comprimidos dispersíveis, 200 mg, blister

Nº de registo: XXXXXXXX – 60 comprimidos dispersíveis, 200 mg, blister

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO