

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Carbaglu 200 mg, comprimé dispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg d'acide carglumique.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible

Les comprimés sont blancs en forme de bâtonnet avec trois barres de sécabilité et gravés sur un côté.
Les comprimés peuvent être divisés en deux doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carbaglu est indiqué dans le traitement de :

- L'hyperammoniémie secondaire au déficit primaire en N-acétylglutamate synthase.
- L'hyperammoniémie secondaire à une acidémie isovalérique
- L'hyperammoniémie secondaire à une acidémie méthylmalonique
- L'hyperammoniémie secondaire à une acidémie propionique

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Carbaglu doit être mis en place par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies métaboliques.

Posologie

- Déficit en N-acétylglutamate synthase :

Au vu de l'expérience clinique, le traitement peut être commencé dès le premier jour de vie.
La dose journalière initiale doit être de 100 mg/kg et peut être augmentée, si nécessaire, jusqu'à 250 mg/kg. La dose doit être ensuite ajustée individuellement de façon à maintenir une ammoniémie normale (cf rubrique 4.4).

Au long cours, il peut ne pas être nécessaire d'augmenter la dose en fonction du poids corporel, aussi longtemps qu'un contrôle métabolique correct peut être obtenu ; les doses journalières varient de 10 mg/kg à 100 mg/kg.

Test de réponse à l'acide carglumique

Avant d'entreprendre la mise en route d'un traitement au long cours, il est recommandé d'évaluer la réponse individuelle du patient par un test thérapeutique à l'acide carglumique. A titre indicatif :

- Chez un enfant comateux, démarrer avec une dose de 100 à 250 mg/kg/jour et mesurer l'ammoniémie au moins avant chaque administration ; celle-ci doit se normaliser en quelques heures après la prise de Carbaglu.
- Chez un patient présentant une hyperammoniémie modérée, administrer une dose test de 100 à 200 mg/kg/jour pendant 3 jours tout en maintenant un apport protidique constant et répéter plusieurs fois le dosage de l'ammoniémie (avant et 1 heure après chaque repas) ; ajuster la dose afin de maintenir l'ammoniémie dans des valeurs normales.

- Acidémie isovalérique, acidémie méthylmalonique, acidémie propionique :

Le traitement doit être débuté en fonction de l'hyperammoniémie chez les patients atteints d'acidémies organiques.

La dose journalière initiale doit être de 100 mg/kg et peut être augmentée, si nécessaire, jusqu'à 250 mg/kg. La dose doit être ensuite ajustée individuellement de façon à maintenir une ammoniémie normale (cf rubrique 4.4).

Insuffisance rénale :

La prudence est recommandée lors de l'administration de Carbaglu à des patients présentant une insuffisance rénale.

Un ajustement posologique est nécessaire en fonction du DFG.

- Patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG 30–59 ml/min)
 - La dose initiale recommandée est de 50 mg/kg/jour à 125 mg/kg/jour pour les patients présentant une hyperammoniémie due à un déficit en NAGS ou à une acidémie organique.
 - Dans le cadre d'une utilisation à long terme, la dose journalière sera comprise entre 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour et devra être ajustée individuellement de façon à maintenir une ammoniémie normale.
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG \leq 29 ml/min)
 - La dose initiale recommandée est de 15 mg/kg/jour à 40 mg/kg/jour pour les patients présentant une hyperammoniémie due à un déficit en NAGS ou à une acidémie organique.
 - Dans le cadre d'une utilisation à long terme, la dose journalière sera comprise entre 2 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour et devra être ajustée individuellement de façon à maintenir une ammoniémie normale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Carbaglu dans le traitement des patients pédiatriques (de la naissance à 17 ans) présentant une hyperammoniémie aiguë ou chronique due à un déficit en NAGS et une hyperammoniémie aiguë due à une AIV, à une AP ou à une AMM ont été établies et, sur la base de ces données, des ajustements posologiques ne sont pas jugés nécessaires chez les nouveau-nés.

Mode d'administration:

Ce médicament est EXCLUSIVEMENT destiné à la voie orale (ingestion ou par sonde nasogastrique à l'aide d'une seringue, si nécessaire).

Au vu des données de pharmacocinétique et de l'expérience clinique, il est recommandé de diviser la dose totale journalière en deux à quatre doses qui seront dispensées avant les repas ou tétées. La sécabilité des comprimés en deux permet la plupart des ajustements de posologie demandés. Occasionnellement, l'utilisation des quarts de comprimés peut aussi s'avérer utile afin d'ajuster la posologie prescrite par le médecin.

Les comprimés doivent être dispersés dans un minimum de 5 à 10 ml d'eau et la préparation obtenue doit être ingérée immédiatement ou administrée en bolus à l'aide d'une seringue par sonde nasogastrique.

La suspension possède un goût légèrement acide.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
L'allaitement pendant le traitement par l'acide carglumique est contre-indiqué (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suivi thérapeutique

L'ammoniémie et les concentrations plasmatiques en acides aminés doivent être maintenues dans les limites normales. Comme on dispose de très peu de données sur la sécurité d'emploi de l'acide carglumique, une surveillance systématique des fonctions hépatique, rénale, cardiaque, ainsi que des paramètres hématologiques, est recommandée.

Suivi nutritionnel

Une restriction protidique et une supplémentation en arginine peuvent être indiquées en cas de tolérance faible aux protéines.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

La dose de Carbaglu doit être diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'acide carglumique, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont révélé une faible toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).
Carbaglu ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide carglumique est excrété dans le lait maternel chez la femme, mais il a été détecté dans le lait de ratte allaitantes (voir rubrique 5.3). En conséquence, l'allaitement pendant le traitement par l'acide carglumique est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont énumérés ci-après, par classe de systèmes d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

- Effets indésirables dans le déficit en N-acétylglutamate synthase

Investigations	<i>Peu fréquent</i> : élévation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : hyperhidrose <i>Fréquence indéterminée</i> : rash

- Effets indésirables dans les acidémies organiques

Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i> : bradycardie
Affections gastro-intestinales	<i>Peu fréquent</i> : diarrhées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Peu fréquent</i> : fièvre
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquence indéterminée</i> : rash

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Chez un patient traité par l'acide carglumique, chez qui la dose a été augmentée jusqu'à 750 mg/kg/jour, des symptômes d'intoxication à type de réaction sympathomimétique ont été rapportés : tachycardie, sueurs profuses, augmentation des sécrétions bronchiques, fièvre et agitation. Ces symptômes ont disparu après réduction de la dose.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Acides aminés et dérivés ; Code ATC: A16A A05

Mécanisme d'action

L'acide carglumique est un analogue structural du N-acétylglutamate, qui est l'activateur naturel de la carbamoyl phosphate synthétase, première enzyme du cycle de l'urée.

L'acide carglumique stimule *in vitro* la carbamoyl phosphate synthétase hépatocytaire. Bien que la carbamoyl phosphate synthétase soit dotée d'une plus faible affinité pour l'acide carglumique que pour le N-acétylglutamate, il a été démontré *in vivo* que l'acide carglumique stimulait la carbamoyl phosphate synthétase et constituait une protection des rats soumis à une intoxication ammoniacale bien plus efficace que le N-acétylglutamate. Ceci peut être expliqué par les observations suivantes :

- une perméabilité plus importante de la membrane mitochondriale à l'acide carglumique qu'au N-acétylglutamate,
- une résistance plus grande de l'acide carglumique que du N-acétylglutamate à l'hydrolyse par l'aminocyclase cytosolique.

Effets pharmacodynamiques

D'autres études ont été conduites chez le rat dans différentes conditions provoquant une libération accrue d'ammoniaque (jeûne, régimes sans protéine ou à teneur élevée en protéines). L'acide carglumique s'est avéré entraîner une diminution de l'ammoniémie, une augmentation de l'urémie et de la concentration urinaire en urée, en même temps qu'un accroissement significatif du contenu hépatique en activateurs de la carbamoyl phosphate synthétase.

Efficacité et sécurité cliniques

Chez les patients atteints d'un déficit en N-acétylglutamate synthase, il a été montré que l'acide carglumique induisait une normalisation rapide de l'ammoniémie, le plus souvent dans les 24 heures. Lorsque le traitement a été instauré avant la survenue de lésions cérébrales irréversibles, les patients ont présenté une croissance et un développement psychomoteur normaux.

Chez les patients atteints d'acidémie organique (nouveaux nés ou non), le traitement par acide carglumique a induit une diminution rapide de l'ammoniémie, réduisant ainsi le risque de complications neurologiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'acide carglumique a été étudiée chez des volontaires sains de sexe masculin avec le produit radio-marqué et non marqué.

Absorption

Après administration d'une dose orale unique de 100 mg/kg, le pourcentage d'acide carglumique absorbé est estimé à 30 % environ. A ce niveau de dose, chez 12 volontaires ayant reçu des comprimés de Carbaglu, la concentration plasmatique maximale a été de 2,6 µg/ml (médiane ; extrêmes 1,8-4,8) après 3 heures (médiane ; extrêmes 2-4).

Distribution

La courbe d'élimination plasmatique de l'acide carglumique est biphasique, avec une phase rapide pendant les 12 premières heures après l'administration, suivie d'une phase lente (demi-vie terminale pouvant aller jusqu'à 28 heures).

Il n'y a pas de diffusion dans les érythrocytes. La liaison aux protéines n'a pas été déterminée.

Biotransformation

Une partie de l'acide carglumique est métabolisée. On pense qu'en fonction de son activité, la flore bactérienne intestinale pourrait contribuer au déclenchement du processus de dégradation, avec pour résultat un degré de métabolisation variable de la molécule. Un métabolite identifié dans les fèces est l'acide glutamique. Les métabolites sont détectables dans le plasma avec un pic à 36-48 heures et une diminution très lente (demi-vie de 100 heures environ).

Le produit final du métabolisme de l'acide carglumique est le dioxyde de carbone, qui est éliminé par les poumons.

Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 100 mg/kg, 9 % de la dose sont excrétés sous forme inchangé dans l'urine et jusqu'à 60 % dans les fèces.

Les concentrations plasmatiques d'acide carglumique ont été déterminées chez des patients de tous âges, depuis le nouveau-né jusqu'à l'adolescent, et traités avec des doses journalières variées (7-122 mg/kg/jour). L'intervalle de ces concentrations était cohérent avec celui des concentrations mesurées chez les volontaires sains, même chez les nouveaux nés. Quelle que soit la dose journalière, les concentrations diminuaient lentement sur une période de 15 heures jusqu'à environ 100 ng/ml.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'acide carglumique chez les sujets présentant une insuffisance rénale a été comparée à celle des sujets présentant une fonction rénale normale après l'administration orale d'une dose unique de Carbaglu à raison de 40 mg/kg ou de 80 mg/kg. La C_{\max} et l' ASC_{0-T} de l'acide carglumique sont récapitulées dans le tableau ci-dessous. Le rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) de l' ASC_{0-T} chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à celui des sujets témoins appariés présentant une fonction rénale normale était d'environ 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) et 6,9 (4,79, 9,96), respectivement. La clairance rénale chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère est de 79 %, 53 % et 15 % (les diminutions sont de 21 %, 47 % et 85 %), respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. On considère que les modifications pharmacocinétiques de l'acide carglumique en cas d'altération de la fonction rénale sont cliniquement pertinentes et qu'un ajustement posologique serait justifié chez les insuffisants rénaux modérés et sévères (voir Posologie et mode d'administration [4.2]).

C_{\max} et ASC_{0-T} moyennes (\pm ET) de l'acide carglumique après administration d'une dose orale unique de Carbaglu à raison de 80 mg/kg ou de 40 mg/kg chez des sujets présentant une insuffisance rénale et des sujets témoins appariés présentant une fonction rénale normale

Paramètres pharmacocinétiques	Fonction normale (1a) N = 8	Insuffisance légère N = 7	Insuffisance modérée N = 6	Fonction normale (1b) N = 8	Insuffisance sévère N = 6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{\max} (ng/ml)	2 982,9 (552,1)	5 056,1 (2 074,7)	6 018,8 (2 041,0)	1 890,4 (900,6)	8 841,8 (4 307,3)
ASC_{0-T} (ng*h/ml)	28 312,7 (6 204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6 185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de pharmacologie de sécurité ont montré que Carbaglu administré oralement à des doses de 250, 500 et 1000 mg/kg n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur la respiration, le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

Dans une série de tests de génotoxicité *in vitro* (test d'Ames, analyse des métaphases de lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau chez le rat), Carbaglu n'a montré aucune activité mutagène significative.

Des doses uniques d'acide carglumique allant jusqu'à 2800 mg/kg par voie orale et 239 mg/kg par voie intraveineuse n'ont entraîné aucune mortalité ni anomalie clinique chez le rat adulte. Chez le rat nouveau-né recevant chaque jour de l'acide carglumique par gavage pendant 18 jours ainsi que chez le jeune rat recevant journalièrement de l'acide carglumique pendant 26 semaines, la dose sans effet (NOEL) a été établie à 500 mg/kg/jour et la dose sans effet toxique (NOAEL) à 1000 mg/kg/jour.

Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur la fertilité des mâles ou des femelles. Chez le rat et le lapin, les études n'ont pas mis en évidence d'embryotoxicité, de foetotoxicité ou de tératogénicité jusqu'à des doses maternotoxiques représentant une exposition cinquante fois supérieure à l'exposition humaine chez le rat et sept fois chez le lapin. L'acide carglumique est excrété dans le lait des rattees allaitantes ; bien que les paramètres de développement n'aient pas été affectés, il a été observé certains effets sur le poids et le gain de poids des nouveau-nés allaités par des mères traitées avec 500 mg/kg/jour et une mortalité supérieure des nouveau-nés de mères traitées avec 2 000 mg/kg/jour, dose ayant entraîné une maternotoxicité. Les expositions systémiques maternelles après 500 et 2 000 mg/kg/jour représentaient vingt-cinq fois et soixante-dix fois respectivement l'exposition humaine attendue.

Il n'a pas été conduit avec l'acide carglumique d'étude de carcinogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Laurilsulfate de sodium
Hypromellose
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéaryl fumarate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.
Après première ouverture du pilulier : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première ouverture du pilulier :
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé pour tenir à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Piluliers de 5, 15 ou de 60 comprimés en polyéthylène haute densité fermés par un bouchon en polypropylène de sécurité enfant avec agent dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/246/001 (15 comprimés dispersibles)
EU/1/02/246/002 (60 comprimés dispersibles)
EU/1/02/246/003 (5 comprimés dispersibles)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 janvier 2003

Date de renouvellement : 20 mai 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.emea.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Ou

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON ET ÉTIQUETTE DU PILULIER X 5 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CARBAGLU 200 mg comprimés dispersibles
Acide carglumique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg d'acide carglumique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale EXCLUSIVEMENT.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}
Jeter 3 mois après la première ouverture.
Ouvert le :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première ouverture du pilulier : ne pas mettre au réfrigérateur, conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé pour tenir à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/246/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON ET ÉTIQUETTE DU PILULIER X 15
COMPRIMÉS**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CARBAGLU 200 mg comprimés dispersibles
Acide carglumique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg d'acide carglumique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

15 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale EXCLUSIVEMENT.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}
Jeter 3 mois après la première ouverture.
Ouvert le :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première ouverture du pilulier : ne pas mettre au réfrigérateur, conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé pour tenir à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/246/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON ET ÉTIQUETTE DU PILULIER X 60
COMPRIMÉS**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CARBAGLU 200 mg comprimés dispersibles
Acide carglumique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg d'acide carglumique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale EXCLUSIVEMENT.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}
Jeter 3 mois après la première ouverture.
Ouvert le :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première ouverture du pilulier : ne pas mettre au réfrigérateur, conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé pour tenir à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/246/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Carbaglu 200 mg comprimés dispersibles acide carglumique

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez l'un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Carbaglu et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Carbaglu
3. Comment prendre Carbaglu
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Carbaglu
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Carbaglu et dans quels cas est-il utilisé

Carbaglu peut contribuer à l'élimination de l'hyperammoniémie (concentration élevée d'ammoniaque dans le sang). L'ammoniaque est particulièrement toxique pour le cerveau et entraîne, dans les cas sévères, une diminution de la conscience, voire un coma.

L'hyperammoniémie peut être due :

- A un déficit spécifique d'une enzyme du foie, la N-acétylglutamate synthase. Les patients atteints de cette maladie rare ne peuvent pas éliminer les déchets azotés qui s'accumulent après qu'ils aient mangé des protéines.
Cette maladie dure toute la vie du patient ; c'est pourquoi elle nécessite un traitement à vie.
- A une acidémie méthylmalonique, ou à une acidémie isovalérique, ou à une acidémie propionique. Les patients souffrant de l'une de ces acidémies doivent être traités pendant les crises d'hyperammoniémie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Carbaglu

Ne prenez jamais Carbaglu

Si vous êtes allergique à l'acide carglumique ou à l'un des composants de Carbaglu (mentionnés dans la rubrique 6).

Ne pas prendre Carbaglu en période d'allaitement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Carbaglu.

Le traitement par Carbaglu devra être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies métaboliques.

Avant d'entreprendre la mise en route d'un traitement au long cours, votre médecin évaluera si vous répondez à un traitement par l'acide carglumique.

La dose doit être adaptée individuellement afin de maintenir l'ammoniémie dans les limites normales.

Votre médecin peut être amené à prescrire un régime alimentaire comportant une restriction protidique ou une supplémentation en arginine.

Pour réaliser le suivi de votre maladie ou de votre traitement, il est possible que votre médecin prescrive régulièrement des examens de votre foie, de vos reins, de votre cœur et de votre sang.

Autres médicaments et Carbaglu

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Carbaglu avec des aliments et boissons

Carbaglu doit être pris oralement avant chaque repas ou tétée.

Les comprimés doivent être dispersés dans un minimum de 5 à 10 ml d'eau et la préparation obtenue doit être ingérée immédiatement. La suspension a un goût légèrement acide.

Grossesse et allaitement

Les effets de Carbaglu sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'excrétion de l'acide carglumique dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez la femme. Cependant, comme l'acide carglumique a été détecté dans le lait de rattes allaitantes avec des effets toxiques potentiels sur leurs petits, vous ne devez pas allaiter votre enfant si vous êtes traitée par Carbaglu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ne sont pas connus.

3. Comment prendre Carbaglu

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle est la suivante :

La dose journalière initiale est généralement de 100 mg par kilogramme de poids corporel avec un maximum de 250 mg par kilogramme de poids corporel (par exemple, si vous pesez 10 kg, vous devez prendre 1 g/jour, soit 5 comprimés),

Pour les patients atteints de déficit en N-acétylglutamate synthase, lors du traitement au long cours, les doses journalières usuelles varient de 10 mg à 100 mg par kilogramme de poids corporel.

Votre médecin déterminera la dose adaptée à votre cas de façon à maintenir dans votre sang une ammoniémie dans les limites normales.

Carbaglu doit EXCLUSIVEMENT être pris par la bouche ou être administré dans l'estomac par une sonde nasogastrique (à l'aide d'une seringue si nécessaire).

Lorsque le patient se trouve dans un état de coma hyperammonémique, Carbaglu est administré en bolus à l'aide d'une seringue par la sonde mise en place et utilisée pour l'alimentation.

Informez votre médecin si vous souffrez d'insuffisance rénale. La dose journalière doit être diminuée.

Si vous avez pris plus de Carbaglu que vous n'auriez dû

Consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Carbaglu

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Carbaglu

N'arrêtez pas la prise de Carbaglu sans en avoir au préalable parlé à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été décrits ainsi : très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10), fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10), peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100), rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000), très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- *Fréquent* : augmentation de la sudation
- *Peu fréquent* : bradycardie (diminution de la fréquence cardiaque), diarrhées, fièvre, augmentation du taux des transaminases, vomissements
- *Fréquence indéterminée* : éruption cutanée

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Carbaglu

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le pilulier après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première ouverture du pilulier : ne pas mettre au réfrigérateur, conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé pour tenir à l'abri de l'humidité.

Ecrire la date d'ouverture sur le pilulier. Jeter 3 mois après la première ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Carbaglu

- La substance active est l'acide carglumique. Chaque comprimé contient 200 mg d'acide carglumique.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le laurilsulfate de sodium, l'hypromellose, la croscarmellose sodique, la silice colloïdale anhydre et le stéaryl fumarate de sodium.

Comment se présente Carbaglu et contenu de l'emballage extérieur

Carbaglu 200mg, comprimés blancs en forme de bâtonnet avec trois barres de sécabilité et gravés sur un côté.

Carbaglu est présenté en pilulier plastique de 5, 15 ou 60 comprimés, fermé par un bouchon de sécurité enfant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Fabricant

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Ou

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi: +46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Κύπρος
Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Sverige
Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija
Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.