

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carbaglu 200 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di acido carginico.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.
Le compresse sono di colore bianco, di forma allungata con tre tacche di frazionamento e incise su di un lato.
La compressa può essere divisa in **dosi** uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carbaglu è indicato nel trattamento di:

- iperammonemia dovuta alla deficienza primaria di N-acetilglutammato sintasi;
- iperammonemia dovuta ad acidemia isovalerica;
- iperammonemia dovuta ad acidemia metilmalonica;
- iperammonemia dovuta ad acidemia propionica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Carbaglu deve iniziare sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi metabolici.

Posologia

- Per la deficienza di N-acetilglutammato sintasi:

Sulla base dell'esperienza clinica, il trattamento può iniziare già a partire dal primo giorno di vita.

La dose giornaliera iniziale deve essere di 100 mg/kg, se necessario fino a 250 mg/kg.

Dovrà poi essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma (vedere paragrafo 4.4).

A lungo termine può non essere necessario aumentare la dose in base al peso corporeo, fin quando non sia stato raggiunto un adeguato controllo metabolico; la posologia giornaliera è compresa tra 10 mg/kg e 100 mg/kg.

Test di reazione all'acido carginico

Si consiglia di verificare le risposte individuali all'acido carginico prima di iniziare un trattamento a lungo termine. Ad esempio:

- Nel bambino comatoso, iniziare con una dose di 100 - 250 mg/kg/die e misurare la concentrazione di ammoniaca nel plasma almeno prima di ogni somministrazione. Questa dovrebbe normalizzarsi alcune ore dopo l'inizio del trattamento con Carbaglu.
- Ad un paziente con iperammonemia moderata, somministrare una dose di prova 100 - 200 mg/kg/die per 3 giorni con una somministrazione costante di proteine; eseguire ripetute determinazioni della concentrazione di ammoniaca nel plasma (prima e 1 ora dopo i pasti); adattare la dose per mantenere normali livelli di ammoniaca nel plasma.

- Per l'acidemia isovalerica, metilmalonica, propionica:

Il trattamento deve essere iniziato in presenza di iperammonemia in pazienti affetti da acidemia organica. La dose iniziale giornaliera deve essere di 100 mg/kg, sino a un massimo di 250 mg/kg, se necessario.

In seguito, la dose deve essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale:

Si consiglia cautela nella somministrazione di Carbaglu a pazienti con funzionalità renale compromessa.

È necessario un aggiustamento del dosaggio in base alla GFR.

- Pazienti con compromissione renale moderata (GFR 30-59 ml/min)
 - La dose iniziale raccomandata è compresa tra 50 mg/kg/die e 125 mg/kg/die per i pazienti che presentano iperammonemia dovuta a deficit di NAGS o acidemia organica.
 - Nell'uso a lungo termine la dose giornaliera sarà compresa tra 5 mg/kg/die e 50 mg/kg/die e dovrà essere aggiustata individualmente per mantenere normali livelli plasmatici di ammoniaca.
- Pazienti con compromissione renale grave (GFR \leq 29 ml/min)
 - La dose iniziale raccomandata è compresa tra 15 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per i pazienti che presentano iperammonemia dovuta a carenza di NAGS o acidemia organica,
 - Nell'uso a lungo termine, la dose giornaliera sarà compresa tra 2 mg/kg/die e 20 mg/kg/die e dovrà essere aggiustata individualmente per mantenere normali livelli plasmatici di ammoniaca.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Carbaglu per il trattamento di pazienti pediatrici (dalla nascita ai 17 anni di età) con iperammonemia acuta o cronica dovuta a deficit di NAGS e iperammonemia acuta dovuta a IVA, PA o MMA sono state stabilite e, sulla base di questi dati, non sono ritenuti necessari aggiustamenti della posologia nei neonati.

Modo di somministrazione

Questo farmaco è SOLO per uso orale (per ingestione o con una siringa tramite sonda nasogastrica, se necessario).

Sulla base dei dati farmacocinetici e dell'esperienza clinica, si consiglia di dividere la dose giornaliera totale da due a quattro dosi da somministrare prima dei pasti o prima di assumere cibo. Spezzando le compresse a metà è possibile adattare la posologia in base alle specifiche necessità. All'occorrenza, può essere utile frazionare le compresse in quarti al fine di correggere la posologia prescritta dal medico.

Le compresse devono essere disperse in almeno 5-10 ml d'acqua e ingerite immediatamente o somministrate mediante iniezione rapida con siringa tramite sonda nasogastrica.

La sospensione ha un gusto leggermente acido.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'allattamento durante l'assunzione di acido carginico è controindicato (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio terapeutico

I livelli di ammoniaca e di amminoacidi nel plasma devono restare entro i limiti normali.

Vista la scarsa disponibilità di dati sulla sicurezza dell'acido carginico, si raccomanda il controllo sistematico della funzionalità di fegato, reni e cuore, nonché dei parametri ematologici.

Gestione nutrizionale

In caso di scarsa tolleranza alle proteine, si consiglia la riduzione dell'apporto proteico e la somministrazione di arginina.

Uso in pazienti con compromissione renale

La dose di Carbaglu deve essere ridotta nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per l'acido carginico non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte.

Gli studi su animali hanno evidenziato tossicità minima per lo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento

Sebbene non sia noto se l'acido carginico venga secreto nel latte materno, ne è stata dimostrata la presenza nel latte delle femmine di ratto in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'allattamento è controindicato durante l'assunzione di acido carginico (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi ed organi e per frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

- Effetti indesiderati nella deficienza di N-acetilglutammato sintasi

Esami diagnostici	<i>Non comune:</i> aumento delle transaminasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> aumento della sudorazione <i>Non nota:</i> eruzione cutanea

- Effetti indesiderati nell'acidemia organica

Patologie cardiache	<i>Non comune</i> : bradicardia
Patologie gastrointestinali	<i>Non comuni</i> : diarrea, vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non comune</i> : ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non nota</i> : eruzione cutanea

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In un paziente trattato con acido carginico, in cui la dose è stata aumentata a 750 mg/kg/die, sono stati riscontrati sintomi di intossicazione caratterizzati come reazione simpatomimetica: tachicardia, sudorazione intensa, secrezione bronchiale accresciuta, aumento della temperatura corporea ed irrequietezza. Questi sintomi scomparivano una volta ridotta la dose.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: aminoacidi e derivati; codice ATC: A16AA05

Meccanismo d'azione

L'acido carginico è un analogo strutturale dell'N-acetilglutammato, un attivatore naturale della carbamoilfosfato sintetasi, il primo enzima del ciclo dell'urea.

E' stato dimostrato *in vitro* che l'acido carginico attiva la carbamoilfosfato sintetasi del fegato.

Nonostante una minore affinità della carbamoilfosfato sintetasi per l'acido carginico rispetto all' N-acetilglutammato, è stato dimostrato che l'acido carginico *in vivo* stimola la carbamoilfosfato sintetasi, rivelandosi molto più efficace dell'N-acetilglutammato nella protezione contro l'intossicazione da ammoniaca nei ratti. Ciò è spiegabile con le seguenti osservazioni:

- i) La membrana mitocondriale è più facilmente permeabile per l'acido carginico rispetto all'N-acetilglutammato.
- ii) L'acido carginico è più resistente dell'N-acetilglutammato all'idrolisi da parte dell'amminoacilasi presente nel citosol.

Effetti farmacodinamici

Altri studi sono stati condotti nei ratti in condizioni sperimentali diverse, che hanno portato ad una maggiore disponibilità di ammoniaca (inedia, dieta priva o ricca di proteine). E' stato dimostrato che l'acido carginico diminuisce i livelli di ammoniaca nel sangue e aumenta i livelli di urea nel sangue e nell'urina, mentre il contenuto nel fegato di attivatori della carbamoilfosfato sintetasi risultava notevolmente superiore.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con deficienza di N-acetilglutammato sintasi, si è osservato che l'acido carginumico induce una rapida normalizzazione dei livelli di ammoniaca nel plasma, in genere entro le 24 ore. Nei casi in cui il trattamento era stato iniziato prima di lesioni cerebrali permanenti, i pazienti hanno evidenziato crescita e sviluppo psicomotorio normali.

Nei pazienti affetti da acidemia organica (neonati e non neonati), il trattamento con acido carginumico induce una rapida diminuzione dei livelli plasmatici di ammoniaca, riducendo il rischio di complicanze neurologiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'acido carginumico è stata studiata in volontari maschi sani, utilizzando sia il prodotto radiomarcato che il prodotto non marcato.

Assorbimento

Dopo una dose singola orale di 100 mg/kg di peso corporeo, si stima che venga assorbito circa il 30% dell'acido carginumico. A tale livello di dosaggio, in 12 volontari a cui è stato somministrato Carbaglu compresse, si è avuto un picco di concentrazione plasmatica di 2,6 µg/ml (mediana; range 1,8-4,8) dopo 3 ore (mediana; range 2-4).

Distribuzione

La curva di eliminazione plasmatica dell'acido carginumico è di tipo bifasico, con una fase rapida nell'arco delle prime 12 ore dopo la somministrazione, seguita da una fase lenta (emivita terminale fino a 28 ore).

La diffusione negli eritrociti è inesistente. Non è stato determinato il legame proteico.

Biotrasformazione

Una parte di acido carginumico viene metabolizzata. Si ipotizza che, a seconda della sua attività, la flora batterica intestinale possa contribuire ad avviare il processo di degradazione, portando così a una variabilità nell'entità del metabolismo della molecola. Un metabolita identificato nelle feci è l'acido glutammico. I metaboliti sono rilevabili nel plasma con picco a 36-48 ore e un calo molto lento (emivita di circa 100 ore).

Il prodotto finale del metabolismo dell'acido carginumico è il biossido di carbonio, che viene eliminato attraverso i polmoni.

Eliminazione

Dopo una dose orale singola di 100 mg/kg di peso corporeo, il 9% della dose viene escreto immodificato nell'urina e fino al 60% nelle feci.

I livelli di acido carginumico nel plasma sono stati misurati in pazienti di tutte le fasce d'età, da neonati ad adolescenti, trattati con varie dosi giornaliere (da 7 a 122 mg/kg/die). Il loro range era conforme a quelli misurati negli adulti sani, anche nei neonati. A prescindere dalla dose giornaliera, nel corso di 15 ore i livelli si sono lentamente ridotti attorno a 100 ng/ml.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

La farmacocinetica dell'acido carginumico in soggetti con compromissione renale è stata confrontata con soggetti con funzionalità renale normale dopo somministrazione orale di una singola dose di Carbaglu 40 mg/kg o 80 mg/kg. La C_{max} e l' AUC_{0-T} dell'acido carginumico sono riassunte nella tabella seguente. Il rapporto della media geometrica (IC 90%) dell' AUC_{0-T} nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave rispetto a quello nei soggetti di controllo corrispondenti con funzionalità renale normale era pari rispettivamente a circa 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) e 6,9 (4,79; 9,96). La clearance renale (CL_r) è diminuita rispettivamente di 0,79, 0,53 e 0,15 volte nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Si ritiene che le variazioni farmacocinetiche dell'acido carginumico accompagnate da compromissione della funzionalità renale siano clinicamente rilevanti e che un aggiustamento del dosaggio sulla dose

sarebbe giustificato nei soggetti con compromissione renale moderata e grave [vedere Posologia e modo di somministrazione (4.2)].

C_{max} e AUC_{0-T} medie (±DS) dell'acido carglumico dopo somministrazione di una singola dose orale di Carbaglu 80 mg/kg o 40 mg/kg in soggetti con compromissione renale e in soggetti di controllo corrispondenti con funzionalità renale normale

Parametri farmacocinetici	Funzionalità normale (1a) N=8	Compromissione lieve N=7	Compromissione moderata N=6	Funzionalità normale (1b) N=8	Compromissione grave 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)
AUC _{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 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi farmacologici sulla sicurezza hanno dimostrato che Carbaglu somministrato per via orale in dosi di 250, 500, 1.000 mg/kg non ha effetti statisticamente significativi sulla respirazione, sul sistema nervoso centrale e sull'apparato cardiovascolare.

Carbaglu non ha evidenziato un'attività mutagenica significativa in una serie di test di genotossicità eseguiti *in vitro* (test di Amest, analisi della metafase sui linfociti umani) e *in vivo* (test del micronucleo nel ratto).

Singole dosi di acido carglumico fino a 2800 mg/kg per via orale e 239 mg/kg per endovena non hanno indotto mortalità o sintomi clinici anomali nei ratti adulti. Nei ratti appena nati che hanno ricevuto una dose giornaliera di acido carglumico mediante sonda gastrica per 18 giorni e nei giovani ratti a cui è stato somministrato giornalmente acido carglumico per 26 settimane, non si è stabilito alcun parametro NOEL (No Observed Effect Level) a 500 mg/kg/die e il parametro NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato fissato a 1.000 mg/kg/die.

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile. Nei ratti e nei conigli, non è stata osservata evidenza di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità fino a dosi tossiche per la madre, che hanno comportato un'esposizione pari a cinquanta volte l'esposizione umana nei ratti e sette volte nei conigli. L'acido carglumico è secreto nel latte delle femmine di ratto in allattamento e sebbene non abbia influito sui parametri di sviluppo, sono stati riscontrati effetti sul peso corporeo / aumento ponderale dei neonati di ratto allattati da madri trattate con 500 mg/kg/die e una mortalità più elevata dei neonati di madri trattate con 2000 mg/kg/die, una dose che ha causato tossicità materna. Le esposizioni materne sistemiche dopo 500 e 2.000 mg/kg/die sono state pari a venticinque e settanta volte l'esposizione umana prevista.

Non è stato condotto alcuno studio di cancerogenità riguardo all'acido carglumico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
laurilsolfato di sodio
ipromellosa
croscarmellosa sodica
silice colloidale anidra
stearilfumarato di sodio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo la prima apertura del contenitore per compresse: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Dopo la prima apertura del contenitore per compresse:
Non refrigerare.
Non immagazzinare a temperatura superiore a 30°C.
Mantenere il contenitore perfettamente sigillato al fine di proteggere il prodotto dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori in polietilene ad alta densità per 5, 15 o 60 compresse, con chiusura a prova di bambino mediante un tappo in polipropilene con unità dissecante.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/246/001 (15 compresse dispersibili)
EU/1/02/246/002 (60 compresse dispersibili)
EU/1/02/246/003 (5 compresse dispersibili)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 gennaio 2003

Data del rinnovo più recente: 20 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

o

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA PER SCATOLA DI CARTONE ESTERNA E CONTENITORE PER
COMPRESSE X 5 COMPRESSE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carbaglu 200 mg compresse dispersibili
acido carglumico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 compresse dispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ESCLUSIVAMENTE ad uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}
Eliminare 3 mesi dopo la prima apertura.
Aperto:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Dopo la prima apertura del contenitore per compresse: non refrigerare. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Mantenere il contenitore per compresse perfettamente sigillato al fine di proteggere il prodotto dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/246/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto (numero)

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA PER SCATOLA DI CARTONE ESTERNA E CONTENITORE PER
COMPRESSE X 15 COMPRESSE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carbaglu 200 mg compresse dispersibili
acido carglumico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

15 compresse dispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ESCLUSIVAMENTE ad uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}
Eliminare 3 mesi dopo la prima apertura.
Aperto:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Dopo la prima apertura del contenitore per compresse: non refrigerare. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Mantenere il contenitore per compresse perfettamente sigillato al fine di proteggere il prodotto dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/246/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto (numero)

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA PER SCATOLA DI CARTONE ESTERNA E CONTENITORE PER
COMPRESSE X 60 COMPRESSE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carbaglu 200 mg compresse dispersibili
acido carglumico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse dispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ESCLUSIVAMENTE ad uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}
Eliminare 3 mesi dopo la prima apertura.
Aperto:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Dopo la prima apertura del contenitore per compresse: non refrigerare. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Mantenere il contenitore per compresse perfettamente sigillato al fine di proteggere il prodotto dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/246/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto (numero)

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Carbaglu 200 mg compresse dispersibili acido carginumico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Carbaglu e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Carbaglu
3. Come prendere Carbaglu
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Carbaglu
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Carbaglu e a cosa serve

Carbaglu può aiutare a eliminare livelli eccessivi di ammoniaca nel plasma (elevato livello di ammoniaca nel sangue). L'ammoniaca è particolarmente tossica per il cervello e, in casi gravi, può portare a ridotti livelli di coscienza e al coma.

L'iperammonemia (elevato livello di ammoniaca nel sangue) può essere causata:

- dalla mancanza di uno specifico enzima del fegato, la N-acetilglutammato sintasi. I pazienti affetti da questa rara patologia non sono in grado di eliminare i rifiuti metabolici azotati che si formano dopo l'assunzione di proteine. Questa patologia persiste durante l'intera vita del paziente e pertanto richiede il presente trattamento per tutta la vita.
- da acidemia isovalerica, metilmalonica o propionica. I pazienti affetti da una di queste forme della malattia necessitano di un trattamento durante le crisi di iperammonemia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Carbaglu

Non prenda Carbaglu

- se è allergico all'acido carginumico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non prenda Carbaglu durante l'allattamento.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Carbaglu.

Il trattamento con Carbaglu deve iniziare sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi metabolici.

Il medico dovrà valutare la responsività individuale all'acido carginumico prima di iniziare un trattamento a lungo termine.

La dose deve essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma.

Il medico potrà prescrivere arginina supplementare o limitare l'apporto proteico.

Per tenere sotto osservazione il disturbo e la risposta al trattamento, il medico potrà sottoporla periodicamente a esami della funzionalità di fegato, reni e cuore e ad analisi del sangue.

Altri medicinali e Carbaglu

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Carbaglu con cibo e bevande

Carbaglu va assunto per via orale prima dei pasti o dell'assunzione di cibo.

Le compresse devono essere disperse in almeno 5-10 ml d'acqua e ingerite immediatamente. La sospensione ha un gusto leggermente acido.

Gravidanza e allattamento

Non sono noti gli effetti di Carbaglu sulla gravidanza e sul feto.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è stata studiata l'escrezione di acido carginico nel latte materno nelle donne. Tuttavia, poiché è stata dimostrata la presenza di acido carginico nel latte delle femmine di ratto in allattamento, con potenziali effetti tossici per i neonati allattati, se sta assumendo Carbaglu non deve allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come prendere Carbaglu

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Posologia normale:

La dose giornaliera iniziale è, di norma, di 100 mg per chilogrammo di peso corporeo, fino ad un massimo di 250 mg per chilogrammo di peso corporeo (ad esempio, se pesa 10 kg deve assumere 1 g al giorno, ovvero 5 compresse).

Per i pazienti affetti da deficienza di N-acetilglutamato sintasi, a lungo termine, la dose giornaliera varia normalmente da 10 mg a 100 mg per chilogrammo di peso corporeo.

Il medico stabilirà la dose opportuna al fine di mantenere i normali livelli di ammoniaca nel sangue.

Carbaglu deve essere somministrato **ESCLUSIVAMENTE** per bocca o tramite una sonda per la nutrizione inserita nello stomaco (utilizzando una siringa, se necessario).

Qualora il paziente sia in coma iperammonemico, Carbaglu va somministrato mediante iniezione rapida con siringa tramite la sonda inserita e utilizzata per l'alimentazione.

Informi il medico se soffre di compromissione renale, poiché in questo caso la dose giornaliera dovrebbe essere ridotta.

Se prende più Carbaglu di quanto deve

Consulti il medico o il farmacista per chiedere consiglio.

Se dimentica di prendere Carbaglu

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Carbaglu

Non smetta di prendere Carbaglu senza informare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati seguenti sono stati segnalati con la frequenza: molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10), comune (possono interessare fino a 1 persona su 10), non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100), raro (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), molto raro (possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- *Comune*: aumento della sudorazione
- *Non comune*: bradicardia (riduzione della frequenza del cuore), diarrea, febbre, aumento delle transaminasi (enzimi del fegato), vomito
- *Non nota*: eruzione cutanea

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Carbaglu

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore delle compresse dopo Scad.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Dopo l'apertura del contenitore per compresse: non refrigerare. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Mantenere il contenitore perfettamente sigillato al fine di proteggere il prodotto dall'umidità. Scrivere la data di apertura sul contenitore per compresse. Gettare il prodotto 3 mesi dopo la prima apertura.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Carbaglu

- Il principio attivo è l'acido carglumico. Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, laurilsolfato di sodio, ipromellosa, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, stearilfumarato di sodio.

Descrizione dell'aspetto di Carbaglu e contenuto della confezione

Carbaglu compresse da 200 mg sono compresse di forma allungata con 4 punti impressi e tre tacche di frazionamento sul lato.

Carbaglu è fornito in contenitori di plastica da 5, 15 o 60 compresse con chiusura a prova di bambino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francia

Tel: + 33 1 4773 6458

Fax: + 33 1 4900 1800

Produttore

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francia

o

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Danmark

Recordati AB.

Tlf: +46 8 545 80 230

Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.