

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Carglumico Waymade 200 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene fino a 3 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.

Le compresse sono di colore bianco/biancastro, di forma allungata, 18 mm x 6 mm, con tre puntini su ciascun lato e con impresso "N" su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Acido carglumico è indicato nel trattamento di:

- iperammoniemia dovuta alla deficienza primaria di N-acetilglutammato sintasi;

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Acido carglumico 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 iniziale giornaliera 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 carglumico

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 deve normalizzarsi entro alcune ore dopo l'inizio del trattamento con Acido carginico.
- In pazienti con iperammoniemia 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.

Modo di somministrazione:

Questo medicinale 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 raccomanda 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.

L'allattamento durante l'assunzione di acido carginico è controindicato (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'. fino a 3 mg di sodio per compressa. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta controllata di sodio.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati realizzati studi di 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 escreto 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).

Fertilità

Non sono disponibili dati umani sull'effetto dell'acido carginico sulla fertilità. Nei ratti non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile in trattamento con acido carginico (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

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

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 all'indirizzo: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In un paziente trattato con acido carginico, in cui la dose è stata aumentata fino a 750 mg/kg/die, sono stati riscontrati sintomi di intossicazione caratterizzati come reazione simpatomimetica: tachicardia, sudorazione abbondante, aumentata secrezione bronchiale, 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. È 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 (denutrizione, dieta priva o ricca di proteine). È 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 era significativamente aumentato.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con deficienza di N-acetilglutammato sintasi, si è osservato che l'acido carginico 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'acido carginico 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 carginico. A tale livello di dosaggio, in 12 volontari a cui è stato somministrato Acido carginico 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 carginico 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.

Metabolismo

Una parte di acido carginico 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 carginico è il biossido di carbonio, che viene eliminato attraverso i polmoni.

Eliminazione

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

I livelli plasmatici di acido carginico 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi farmacologici di sicurezza hanno dimostrato che Acido carginico 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.

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

Singole dosi di acido carginico fino a 2800 mg/kg per via orale e 239 mg/kg per via endovenosa non hanno indotto mortalità o sintomi clinici anomali nei ratti adulti. Nei ratti appena nati che hanno ricevuto una dose giornaliera di acido carginico mediante sonda gastrica per 18 giorni e nei giovani ratti a cui è stato somministrato giornalmente acido carginico 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 carginico è escreto 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 per l'acido carginico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Sodio stearilfumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura del contenitore per compresse: 1 mese

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

Dopo la prima apertura del contenitore per compresse: non refrigerare o congelare

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

Nessun requisito particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Waymade Plc trading as Sovereign Medical

Sovereign House

Miles Gray Road

Basildon

Essex

SS14 3FR

Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045647017 - "200 mg Compresse Dispersibili" 5 Compresse In Contenitore HDPE

AIC n. 045647029 - "200 mg Compresse Dispersibili" 15 Compresse In Contenitore HDPE

AIC n. 045647031 - "200 mg Compresse Dispersibili" 60 Compresse In Contenitore HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO