

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

2.1 Opis ogólny

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe, wydłużone tabletki z trzema rowkami ułatwiającymi dzielenie oraz wytłoczonym oznakowaniem po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cabarglu jest wskazany w leczeniu:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Carbaglu należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych.

Dawkowanie:

- w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej:

W oparciu o doświadczenia kliniczne leczenie można rozpocząć już od pierwszego dnia życia.

Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc.

Następnie wielkość dawki powinna być dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Przy przewlekłym stosowaniu leku może nie być konieczne zwiększenie dawki w celu dostosowania jej do masy ciała, tak długo jak zapewniona jest dostateczna kontrola stężenia amoniaku. Dawki dobowe wynoszą od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc.

Próba wrażliwości na leczenie kwasem kargluminowym

Przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia zalecane jest wykonanie próby indywidualnej wrażliwości pacjenta na działanie kwasu kargluminowego. Na przykład:

- u dzieci w stanie śpiączki należy rozpocząć od podawania dawki 100 do 250 mg/kg mc./dobę i oznaczać stężenie amoniaku co najmniej przed każdym podaniem leku; poziom amoniaku powinien ulec normalizacji w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia podawania leku,
- u pacjentów z hiperamonemią średnio nasiloną należy podać dawkę próbną od 100 do 200 mg/kg mc./dobę przez 3 dni, stosując dietę o stałej zawartości białek, i wykonywać regularne oznaczenia

stężenia amoniaku w osoczu (przed jedzeniem i 1 godzinę po jedzeniu); dostosować odpowiednio dawkę leku w celu utrzymania normalnego stężenia amoniaku w osoczu.

- w kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej:

Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania:

Ten lek jest przeznaczony WYŁĄCZNIE do stosowania doustnego (połknięcie lub podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawką, jeśli jest to konieczne).

Na podstawie danych farmakokinetycznych i doświadczeń klinicznych zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwi w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza.

Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połączyć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Zawiesina ma lekko kwaśny smak.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze.

W okresie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie leczenia

Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych.

Zalecenia dietetyczne

W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji w tym zakresie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały minimalny wpływ na rozwój płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Chociaż nie wiadomo czy kwas kargluminowy przenika do mleka matki, wykazano jego obecność w mleku samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Z tego względu w czasie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszane poniższe zdarzenia niepożądane pogrupowano z uwzględnieniem układów narządów i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

- Działania niepożądane w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej

Badania diagnostyczne	<i>Niezbyt często</i> : zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często</i> : zwiększenie potliwości <i>Nie znana</i> : wysypka

- Działania niepożądane w kwasicy organicznej

Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : bradykardia
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często</i> : biegunka, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i> : gorączka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Nie znana</i> : wysypka

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U jednego pacjenta leczonego kwasem kargluminowym, u którego dawka została zwiększona do 750 mg/kg mc./dobę, wystąpiły objawy zatrucia o charakterze reakcji sympatykomimetycznej:

tachykardia, obfite pocenie się, wzmożone wydzielanie śluzu w oskrzelach, podwyższona temperatura ciała i niepokój ruchowy. Objawy te ustąpiły z chwilą obniżenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aminokwasy i pochodne; kod ATC: A16AA05

Mechanizm działania

Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.

Wykazano *in vitro*, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano *in vivo*, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:

- i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,
- ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Inne badania przeprowadzono na szczurach w różnych warunkach doświadczalnych prowadzących do zwiększenia podaży amoniaku (głodzenie, dieta bezbiałkowa lub wysokobiałkowa). Stwierdzono, że kwas kargluminowy powoduje zmniejszenie stężeń amoniaku we krwi oraz zwiększenie stężeń mocznika we krwi i w moczu, przy czym wystąpił znaczny wzrost ilości aktywatorów syntetazy karbamoilofosforanowej w wątrobie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że u pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej kwas kargluminowy powoduje szybką normalizację stężeń amoniaku w osoczu, zazwyczaj w ciągu 24 godzin. Jeśli leczenie podjęto przed wystąpieniem nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, obserwowano normalny wzrost i rozwój psychoruchowy pacjentów.

U pacjentów z kwasicami organicznymi (noworodków i nie-noworodków) leczenie kwasem kargluminowym powodowało szybkie zmniejszanie stężenia amoniaku w osoczu, obniżając ryzyko powikłań neurologicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne kwasu kargluminowego były badane u zdrowych ochotników płci męskiej przy wykorzystaniu zarówno produktu znakowanego radioizotopem, jak i produktu nie znakowanego.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, wchłonięciu ulega szacunkowo 30% kwasu kargluminowego. Przy tym poziomie dawki u 12 ochotników, którzy otrzymywali tabletki leku Carbaglu, stężenie leku w osoczu osiągnęło wartość szczytową 2,6 µg/ml (wartość średnia; zakres wartości 1,8-4,8) po 3 godzinach (wartość średnia; zakres wartości 2-4).

Dystrybucja leku

Krzywa eliminacji kwasu kargluminowego z osocza jest dwufazowa, z fazą szybką obejmującą 12 godzin po podaniu leku, po której następuje faza powolna (końcowy okres półtrwania biologicznego do 28 godzin).

Nie występuje wnikanie leku do erytrocytów na drodze dyfuzji. Nie stwierdzono wiązania leku z białkami osocza.

Przemiana materii

Część kwasu kargluminowego podlega przemianie materii. Proponowany mechanizm przemiany materii zakłada, że zależnie od aktywności flora bakteryjna zasiedlająca jelita może inicjować proces rozkładu, doprowadzając do wytworzenia różnych produktów przemiany materii cząsteczki leku. Jednym z metabolitów zidentyfikowanych w kale jest kwas glutaminowy. Metabolity można wykryć w osoczu krwi w stężeniu szczytowym po upływie 36-48 godzin przy bardzo powolnym spadku stężenia (okres półtrwania biologicznego blisko 100 godzin).

Końcowym produktem przemiany materii kwasu kargluminowego jest dwutlenek węgla usuwany przez płuca.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, 9% dawki zostało wydalonych w postaci niezmienionej z moczem, a do 60% dawki z kałem.

Stężenia kwasu kargluminowego w osoczu oznaczano u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych, od noworodków po osoby w wieku dojrzewania, leczonych różnymi dawkami dobowymi (7 – 122 mg/kg mc./dobę). Zakres stężeń był zgodny z mierzonymi u zdrowych osób dorosłych, nawet w przypadku noworodków. Niezależnie od dawki dobowej, stężenia zmniejszały się powoli w ciągu 15 godzin do poziomu ok. 100 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że preparat Carbaglu podawany doustnie w dawkach 250, 500, 1000 mg/kg mc. nie wpływa w sposób statystycznie znamieny na oddychanie, ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowego.

Preparat Carbaglu nie wykazywał istotnej aktywności mutagennej w szeregu prób genotoksyczności wykonanych *in vitro* (test Ames, analiza metafaz limfocytów ludzkich) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u szczura).

Przy podawaniu pojedynczych dawek kwasu kargluminowego do 2800 mg/kg mc. doustnie i 239 mg/kg mc. dożylnie w badaniach na dorosłych szczurach nie stwierdzono przypadków śmiertelnych lub występowania nieprawidłowych objawów klinicznych. U nowonarodzonych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego dożołądkowo przez okres 18 dni, a także u młodych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego przez okres 26 tygodni, jako poziom bez obserwowanego działania (NOEL = No Observed Effect Level) wyznaczono dawkę 500 mg/kg/dobę, a jako poziom bez obserwowanego działania szkodliwego (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) wyznaczono dawkę 1000 mg/kg/dobę.

Nie stwierdzono niekorzystnego działania na płodność mężczyzn lub kobiet. U szczurów i królików nie uzyskano dowodów embriotoksyczności, toksyczności dla płodu lub teratogenności leku do poziomu dawek działających toksycznie na samice ciężarne, stanowiących 50-krotność dawki dla człowieka w przypadku szczurów i 7-krotność dawki dla człowieka w przypadku królików. Kwas kargluminowy jest wydzielany do mleka matki u szczurów w okresie laktacji, a chociaż nie stwierdzono wpływu na rozwój potomstwa, zaobserwowano pewien wpływ na masę ciała / przyrost masy ciała u potomstwa karmionego mlekiem przez samice otrzymujące dawkę leku 500 mg/kg/dzień oraz wyższą śmiertelność potomstwa karmionego przez samice otrzymujące dawkę 2000 mg/kg/dzień, która stanowiła dawkę toksyczną dla samic. Ekspozycja układowa w przypadku samic karmiących na lek po dawkach 500 i 2000 mg/kg/dzień stanowiła 25-krotność i 70-krotność oczekiwanej ekspozycji u człowieka.

Nie wykonano badań rakotwórczości kwasu kargluminowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
sodu laurylosiarczan
hypromeloza
kroskarmeloza sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
sodu stearylofumarany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy
Po pierwszym otwarciu pojemnika z tabletkami: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

Po pierwszym otwarciu pojemnika z tabletkami:
nie zamrażać;
nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C;
pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki z polietylenu o wysokiej gęstości na 5, 15 lub 60 tabletek zamknięte wieczkiem z polipropylenu z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zawierającym wkład osuszający.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/246/001 (15 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej)

EU/1/02/246/002 (60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej)

EU/1/02/246/003 (5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 24 stycznia 2003 r

Data przedłużenia pozwolenia: 20 maj 2008 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Orphan Europe SARL
Immeuble 'Le Wilson'
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

lub

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA POJEMNIKA Z TABLETKAMI
ZAWIERAJĄCEGO 5 TABLETEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Kwas kargluminowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

WYŁĄCZNIE podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}
Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.
Data otwarcia:

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po otwarciu pojemnika z tabletkami po raz pierwszy: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WYMAGANE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO POSIADAJĄCEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/246/003

13. NUMER SERII

Numer serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp).

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Carbaglu 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA POJEMNIKA Z TABLETKAMI
ZAWIERAJĄCEGO 15 TABLETEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Kwas kargluminowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

15 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

WYŁĄCZNIE podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}
Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.
Data otwarcia:

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po otwarciu pojemnika z tabletkami po raz pierwszy: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WYMAGANE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO POSIADAJĄCEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/246/001

13. NUMER SERII

Numer serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Carbaglu 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA POJEMNIKA Z TABLETKAMI
ZAWIERAJĄCEGO 60 TABLETEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Kwas kargluminowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

WYŁĄCZNIE podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}
Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.
Data otwarcia:

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po otwarciu pojemnika z tabletkami po raz pierwszy: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WYMAGANE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO POSIADAJĄCEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/246/002

13. NUMER SERII

Numer serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Carbaglu 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Kwas kargluminowy

Przed rozpoczęciem zażywania leku należy uważnie przeczytać pełny tekst niniejszej ulotki dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją przeczytać ponownie.
- Odpowiedzi na dalsze pytania można uzyskać od lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Carbaglu i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zażyje się lek Carbaglu
3. Jak zażywać lek Carbaglu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Carbaglu
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK CARBAGLU I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE?

Lek Carbaglu może ułatwić usuwanie nadmiernej ilości amoniaku z osocza (podwyższone stężenie amoniaku we krwi). Amoniak jest szczególnie toksyczny dla mózgu i w ciężkich przypadkach wywołuje zaburzenia świadomości oraz śpiączkę.

Hiperamonemia może być spowodowana:

- brakiem specyficznego, występującego w wątrobie enzymu, syntazy N-acetyloglutaminianowej. Pacjenci, u których występuje to rzadkie zaburzenie, nie są w stanie wydaląć produktu przemiany azotu, który ulega nagromadzeniu po spożyciu białka. Choroba utrzymuje się przez całe życie pacjenta i z tego powodu także leczenie jest potrzebne przez całe życie;
- kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową. Pacjenci dotknięci jedną z tych chorób wymagają leczenia w czasie napadów hiperamonemii.

2. ZANIM ZAŻYJE SIĘ CARBAGLU

Leku Carbaglu nie należy stosować:

Nie należy stosować leku Carbaglu w przypadku nadwrażliwości (alergii) na kwas kargluminowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Carbaglu.

Nie należy przyjmować leku Carbaglu w okresie karmienia piersią.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek Carbaglu:

Leczenie lekiem Carbaglu winno być podejmowane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń metabolicznych.

Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia, lekarz prowadzący oceni indywidualną reakcję organizmu pacjenta na działanie kwasu kargluminowego.

Konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki leku w celu utrzymania normalnego stężenia amoniaku w osoczu.

Lekarz prowadzący może przepisać zażywanie argininy jako leku uzupełniającego, lub zalecić ograniczenie zawartości białka w diecie.

Lekarz może regularnie badać wątrobę, nerki, serce i krew pacjenta, aby kontrolować przebieg choroby i leczenia.

Stosowanie z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Zażywanie leku Carbaglu z jedzeniem i piciem

Carbaglu należy przyjmować doustnie przed posiłkiem lub przyjęciem odżywk.

Tabletki należy rozpuścić w co najmniej 5-10 ml wody. Zażywać bezpośrednio po rozpuszczeniu.

Zawiesina ma lekko kwaśny smak.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Carbaglu na przebieg ciąży i dziecko w łonie matki nie jest znany. W przypadku zajścia w ciążę lub zamiaru zajścia w ciążę należy zasięgnąć rady lekarza.

Przenikanie kwasu kargluminowego do mleka matki nie zostało zbadane u człowieka. Niemniej, ponieważ stwierdzono obecność kwasu kargluminowego w mleku samic szczura w okresie laktacji z potencjalnymi oddziaływaniami toksycznymi na potomstwo karmione mlekiem matki, nie należy karmić dziecka piersią w przypadku zażywania leku Carbaglu.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu nie jest znany.

3. JAK ZAŻYWAĆ CARBAGLU

Lek Carbaglu należy zażywać zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku:

- początkowa dobową dawkę leku wynosi zazwyczaj 100 mg na kilogram masy ciała, najwyżej do 250 mg na kilogram masy ciała (np. jeśli pacjent waży 10 kg, powinien zażyć 1 g na dobę, czyli 5 tabletek),
- U pacjentów chorych na niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej, w przebiegu leczenia długotrwałego dobową dawkę mieści się zazwyczaj w zakresie od 10 mg do 100 mg na kilogram masy ciała.

Lekarz prowadzący wyznaczy dawkę indywidualną odpowiednią do utrzymania normalnego stężenia amoniaku we krwi.

Lek Carbaglu należy podawać WYŁĄCZNIE doustnie lub przez zgłębnik do żołądka (z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).

Jeśli pacjent znajduje się w stanie śpiączki hiperamonemicznej, lek Carbaglu podaje się wtłaczając szybko ze strzykawki przez rurkę stosowaną do karmienia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Carbaglu

Należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Carbaglu

Nie zażywać podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia dawki nie zażytej przez zapomnienie.

Przerwanie przyjmowania leku Carbaglu

Nie należy przerywać przyjmowania leku Carbaglu nie informując o tym lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, także Carbaglu może wykazywać działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią

Zgłaszano następujące działania niepożądane: bardzo często (u co najmniej 1 na 10 pacjentów), często (u co najmniej 1 na 100 pacjentów), niezbyt często (u co najmniej 1 na 1000 pacjentów), rzadko (u co najmniej 1 na 10 000 pacjentów), bardzo rzadko (u co najmniej 1 na 100 000 pacjentów) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- *Często*: zwiększenie potliwości
- *Niezbyt często*: bradykardia (zmniejszenie częstości bicia serca), biegunka, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wymioty
- *Nie znana*: wysypka

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie..

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CARBAGLU

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku z tabletkami.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po pierwszym otwarciu pojemnika: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

Zanotować na pojemniku z tabletkami datę otwarcia pojemnika po raz pierwszy. Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.

6. DALSZE INFORMACJE

Co zawiera lek Carbaglu

- Substancją czynną leku jest kwas kargluminowy. Każda tabletką zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.
- Inne składniki leku to: celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, hypromeloza, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylofumarany.

Jak wygląda lek Cabarglu i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Carbaglu 200 mg są podłużne, z czterema wgłębieniami po jednej stronie i 3 rowkami ułatwiającymi przełamanie.

Lek Carbaglu jest dostępny w opakowaniach z tworzywa sztucznego po 5, 15 i 60 tabletek zamkniętych wieczkiem z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci.

Podmiot odpowiedzialny

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja
Tel.: + 33 1 4773 6458
Faks: + 33 1 4900 1800

Wytwórca

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

lub

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Francja

W celu uzyskania wszelkich informacji dotyczących tego produktu leczniczego należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

Orphan Europe SARL
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Magyarország

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Danmark

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

Malta

Orphan Europe SARL
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Deutschland

Orphan Europe (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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Orphan Europe S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Orphan Europe SARL
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Orphan Europe SARL
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Orphan Europe (UK) Ltd.
Tel: +44 1491 414333
United Kingdom

Ísland

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

Italia

Orphan Europe (Italy) Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Orphan Europe SARL
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Orphan Europe (Germany) GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom

Orphan Europe (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Data ostatniego zatwierdzenia treści ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.