

PRILOG I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Carbaglu 200 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg karglumatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju

Tablete su bijele i duguljaste s tri zareza i urezane s jedne strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze .

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Carbaglu je indiciran za liječenje:

- hiperamonijemije uzrokovane primarnom deficijencijom N-acetilglutamat sintaze.
- hiperamonijemije uzrokovane izovaleričnom acidemijom.
- hiperamonijemije uzrokovane metilmaloničnom acidemijom.
- hiperamonijemije uzrokovane propionskom acidemijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Carbaglu mora se započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja metabolizma.

Doziranje:

- Za deficijenciju N-acetilglutamat sintaze (NAGS):

Na temelju kliničkog iskustva, liječenje se smije započeti već prvi dan života.

Početna dnevna doza treba biti 100 mg/kg, sve do 250 mg/kg ukoliko je potrebno.

Zatim ju treba individualno prilagoditi da bi se održale normalne razine amonijaka u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Dugoročno, ne mora se nužno povećavati dozu u skladu s tjelesnom težinom sve dok se postiže primjerena metabolička kontrola. Raspon dnevnih doza je od 10 mg/kg do 100 mg/kg.

Test odgovora na karglumatnu kiselinu

Preporučuje se testirati individualni odgovor na karglumatnu kiselinu prije započinjanja bilo kojeg dugoročnog liječenja. Primjeri su:

- Kod djeteta u komi, započnite s dozom od 100 do 250 mg/kg/dan te mjerite koncentraciju amonijaka u plazmi najmanje prije svake primjene. Treba se normalizirati unutar nekoliko sati od uvođenja lijeka Carbaglu.
- Kod bolesnika s umjerenom hiperamonijemijom, primijenite testnu dozu od 100 do 200 mg/kg/dan kroz 3 dana uz stalan unos proteina te ponavljano mjerite koncentracije amonijaka u plazmi (prije i 1 sat nakon obroka). Prilagodite dozu tako da se održavaju normalne razine amonijaka u plazmi.

- Za izovaleričnu acidemiju, metilmaloničnu acidemiju i propionsku acidemiju:

Liječenje je potrebno početi nakon hiperamonijemije u bolesnika s organskom acidemijom. Početna dnevna doza treba biti 100 mg/kg do 250 mg/kg ako je potrebno.

Zatim ju treba individualno prilagoditi da bi se održale normalne razine amonijaka u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega:

Savjetuje se oprez pri primjeni lijeka Carbaglu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Doziranje je potrebno prilagoditi prema brzini glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR).

- Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 30-59 ml/min)
 - preporučena početna doza je 50 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan za bolesnike koji imaju hiperamonijemiju uzrokovanu deficijencijom NAGS-a ili organskom acidemijom,
 - u dugotrajnoj primjeni dnevna doza bit će u rasponu od 5 mg/kg/dan do 50 mg/kg/dan i treba ju individualno prilagoditi kako bi se održale normalne razine amonijaka u plazmi
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≤ 29 ml/min)
 - preporučena početna doza je 15 mg/kg/dan do 40 mg/kg/dan za bolesnike koji imaju hiperamonijemiju uzrokovanu deficijencijom NAGS-a ili organskom acidemijom,
 - u dugotrajnoj primjeni dnevna doza bit će u rasponu od 2 mg/kg/dan do 20 mg/kg/dan i treba ju individualno prilagoditi kako bi se održale normalne razine amonijaka u plazmi

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Carbaglu za liječenje pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 17 godina starosti) s akutnom ili kroničnom hiperamonijemijom uzrokovanom deficijencijom NAGS-a i akutnom hiperamonijemijom uzrokovanom izovaleričnom acidemijom, propionskom acidemijom ili metilmaloničnom acidemijom ustanovljene su, a na temelju tih podataka prilagodbe doziranja u novorođenčadi ne smatraju se potrebnima.

Način primjene:

Ovaj je lijek SAMO za peroralnu primjenu (gutanjem ili putem nazogastrične sonde uporabom štrcaljke, ako je potrebno).

Na temelju farmakokinetičkih podataka i kliničkog iskustva preporučuje se podijeliti ukupnu dnevnu dozu na dvije do četiri doze dane prije obroka ili hranjenja. Lomljenje tableta na pola omogućuje većinu potrebnih prilagodbi doziranja. Povremeno, primjena četvrtina tableta može također biti korisna da bi se prilagodilo doziranje propisano od strane liječnika.

Tablete se moraju otopiti u najmanje 5-10 ml vode i odmah popiti ili primijeniti brzim istiskivanjem štrcaljke kroz nazogastričnu sondu.

Otopina ima blago kiselkast okus.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirano je dojenje tijekom primjene karglumatne kiseline (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Terapijsko praćenje

Razine amonijaka i aminokiselina u plazmi se moraju održavati unutar normalnih granica.

Kako je dostupno vrlo malo podataka o sigurnosti karglumatne kiseline, preporučuje se sistematsko praćenje jetrene, bubrežne i srčane funkcije te hematoloških parametara.

Prilagodba prehrane

U slučaju slabog podnošenja proteina može biti indicirano ograničiti unos proteina i nadomjestiti arginin.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Doza lijeka Carbaglu mora se smanjiti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o posljedicama primjene karglumatne kiseline tijekom trudnoće. Studije na životinjama pokazale su minimalnu razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potreban je oprez prilikom primjene kod trudnica.

Dojenje

Iako nije poznato izlučuje li se karglumatna kiselina u majčinom mlijeku ljudi, pokazano je da se nalazi u mlijeku štakorica tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Stoga je kontraindicirano dojenje tijekom primjene karglumatne kiseline (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedene specifične studije o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Zabilježene nuspojave navedene su niže, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti

- Nuspojave kod deficijencije N-acetilglutamat sintaze

Pretrage	<i>Manje često</i> : povišene vrijednosti transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često</i> : pojačano znojenje <i>Nepoznato</i> : osip

- Nuspojave kod organske acidemije

Srčani poremećaji	<i>Manje često</i> : bradikardija
Poremećaji probavnog sustava	<i>Manje često</i> : proljev, povraćanje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Manje često</i> : pireksija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Nepoznato</i> : osip

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kod jednog bolesnika liječenog karglumatnom kiselinom, kod kojeg je doza povišena do 750 mg/kg/dan, pojavili su se simptomi intoksikacije koji se mogu opisati kao simpatomimetička reakcija: tahikardija, obilno znojenje, povećana bronhalna sekrecija, povišena tjelesna temperatura i nemir. Ovi su simptomi prestali nakon smanjenja doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Aminokiseline i derivati, ATK oznaka: A16AA05

Mehanizam djelovanja

Karglumatna kiselina je strukturni analog N-acetilglutamata koji je prirodan aktivator karbamoil fosfat sintetaze, prvog enzima u ciklusu ureje.

Pokazalo se da karglumatna kiselina aktivira jetrenu karbamoil fosfat sintetazu *in vitro*. Iako karbamoil fosfat sintetaza ima manji afinitet za karglumatnu kiselinu nego za N-acetilglutamat, pokazalo se kako karglumatna kiselina stimulira karbamoil fosfat sintetazu *in vivo* te je puno učinkovitija od N-acetilglutamata u zaštiti od intoksikacije amonijakom kod štakora. Ovo bi se moglo objasniti sljedećim opažanjima:

- i) Mitohondrijska membrana bolje propušta karglumatnu kiselinu nego N-acetilglutamat.
- ii) Karglumatna kiselina je otpornija od N-acetilglutamata na hidrolizu aminoacilazom koja se nalazi u citosolu.

Farmakodinamički učinci

Druge su studije provedene na štakorima pod različitim eksperimentalnim okolnostima koje dovode do povećane raspoloživosti amonijaka (gladovanje, dijeta bez proteina ili dijeta s visokom razinom proteina). Pokazalo se da karglumatna kiselina smanjuje razinu amonijaka u krvi te povećava razinu ureje u krvi i mokraći, dok je razina aktivatora karbamoil fosfat sintetaze u jetri bila značajno povišena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kod bolesnika s deficitom N-acetilglutamat sintaze pokazalo se da karglumatna kiselina dovodi do brze normalizacije razine amonijaka u plazmi, obično unutar 24 sata. Kada se liječenje uvede prije trajnog oštećenja mozga, bolesnici pokazuju normalan rast i psihomotorni razvoj. U bolesnika s organskom acidemijom (novorođenčad i dojenčad) liječenje karglumatnom kiselinom dovelo je do brzog smanjenja razine amonijaka u plazmi, smanjujući rizik pojave neuroloških komplikacija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika karglumatne kiseline proučavana je na zdravim muškim dobrovoljcima pomoću radioaktivno označenog i neoznačenog lijeka.

Apsorpcija

Nakon pojedinačne oralne doze od 100 mg/kg tjelesne težine, procijenjeno je da se apsorbira oko 30% karglumatne kiseline. Pri tim dozama, kod 12 dobrovoljaca koji su dobivali Carbaglu tablete, vršna plazmatska koncentracija bila je 2,6 µg/ml (medijan; raspon 1,8-4,8) nakon 3 sata (medijan; raspon 2-4).

Distribucija

Krivulja eliminacije karglumatne kiseline iz plazme je bifazična s brzim fazom unutar prvih 12 sati od primjene praćena sporom fazom (poluvijek do 28 sati).

Nema difuzije u eritrocite. Vezanje za proteine nije utvrđeno.

Biotransformacija

Dio karglumatne kiseline se metabolizira. Predloženo je da, ovisno o njenoj aktivnosti, crijevna bakterijska flora može doprinijeti započinjanju procesa razgradnje, dovodeći na taj način do promjenjivog stupnja metabolizma molekule. Jedan metabolit koji je identificiran u stolici je glutaminska kiselina. Metaboliti se mogu mjeriti u plazmi s vršnom koncentracijom nakon 36-48 sati te vrlo sporim padom (poluvijek oko 100 sati).

Završni produkt metabolizma karglumatne kiseline je ugljični dioksid koji se odstranjuje plućima.

Eliminacija

Nakon pojedinačne oralne doze od 100 mg/kg tjelesne težine, 9% doze izlučuje se nepromijenjeno mokraćom te do 60% stolicom.

Razina karglumatne kiseline u plazmi izmjerena je kod bolesnika svih dobnih skupina, od novorođenčadi do adolescenata, liječenih raznim dnevnim dozama (7 – 122 mg/kg/dan). Njen raspon bio je u skladu s onim izmjerenim kod zdravih odraslih osoba, čak i kod novorođenčadi. Bez obzira na dnevnu dozu, ona se polako spuštala kroz 15 sati do razine od oko 100 ng/ml.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Farmakokinetika karglumatne kiseline u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega uspoređena je s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega nakon oralne primjene jedne doze lijeka Carbaglu od 40 mg/kg ili 80 mg/kg. C_{max} i AUC_{0-T} karglumatne kiseline sažeti su u tablici u nastavku. Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (90% CI) za AUC_{0-T} u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na one u podudarnih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega bio je približno 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65), odnosno 6,9 (4,79; 9,96). Bubrežni klirens (CL_r) smanjio se za 0,79 puta, 0,53 puta i 0,15 puta u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Smatra se da su promjene farmakokinetike karglumatne kiseline praćene oštećenjem bubrežne funkcije klinički značajne, te bi prilagodba doze bila opravdana u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti „Doziranje i način primjene” (dio 4.2)).

Srednja vrijednost ($\pm$ SD) C_{max} i AUC_{0-T} karglumatne kiseline nakon primjene jedne oralne doze lijeka Carbaglu od 80 mg/kg ili 40 mg/kg u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega i podudarnih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega

PK parametri	Normalna funkcija (1a) N=8	Blago oštećenje funkcije N=7	Umjereno oštećenje funkcije N=6	Normalna funkcija (1b) N=8	Teško oštećenje funkcije N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{max} (ng/ml)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC_{0-T} (ng*h/ml)	28312,7 (6204,1)	53559,3 (20267,2)	80543,3 (22587,6)	20212,0 (6185,7)	144924,6 (65576,0)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije o farmakološkoj sigurnosti pokazale su da peroralna primjena lijeka Carbaglu u dozama od 250, 500, 1000 mg/kg nije imala statistički značajan učinak na disanje, središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav.

Carbaglu nije pokazao značajnu mutagenu aktivnost u skupini genotoksičnih testova provedenih *in vitro* (Amesov test, analiza metafaze ljudskih limfocita) te *in vivo* (mikronukleus test na štakoru).

Pojedinačne doze karglumatne kiseline do 2800 mg/kg oralno te 239 mg/kg intravenski nisu dovele do mortaliteta ili abnormalnih kliničkih znakova kod odraslih štakora. Kod novorođenih štakora koji su dnevno primali karglumatnu kiselinu putem oralne cjevčice za hranjenje kroz 18 dana, kao i kod mladih štakora koji su dnevno primali karglumatnu kiselinu kroz 26 tjedana, utvrđena je doza bez uočenog učinka (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL) pri 500 mg/kg/dan te doza bez uočenog štetnog učinka (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) pri 1000 mg/kg/dan.

Nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost mužjaka ili ženki. Kod štakora i kunića nije bilo dokaza embriotoksičnosti, fetotoksičnosti ili teratogenosti sve do doza toksičnih za majku kod pedeset puta veće izloženosti kod štakora u usporedbi s ljudima te sedam puta kod kunića. Karglumatna kiselina izlučuje se u mlijeku ženki štakora te iako nije utjecala na razvojne parametre, bilo je nekih učinaka na tjelesnu težinu/porast tjelesne težine mladunčadi dojene od majki koje su dobivale 500 mg/kg/dan te povećane smrtnosti mladunčadi majki koje su dobivale 2000 mg/kg/dan, dozu koja je dovodila do toksičnosti u ženki. Sistemska izloženost ženki nakon 500 i 2000 mg/kg/dan bila je dvadeset pet puta te sedamdeset puta veća od očekivane izloženosti kod ljudi.

Studije karcinogenosti nisu provedene s karglumatnom kiselinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci
Nakon prvog otvaranja spremnika s tabletama: 3 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon prvog otvaranja spremnika s tabletama:
Ne odlagati u hladnjak.
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polietilenski spremnici velike gustoće s 5, 15 ili 60 tableta zatvoreni polipropilenskim poklopcem sa zaštitom za djecu i sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/246/001 (15 tableta za oralnu suspenziju)
EU/1/02/246/002 (60 tableta za oralnu suspenziju)
EU/1/02/246/003 (5 tableta za oralnu suspenziju)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. siječnja 2003.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA I NALJEPNICA NA SPREMNIKU ZA TABLETE X 5 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Carbaglu 200 mg tablete za oralnu suspenziju
karglumatna kiselina

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg karglumatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SAMO za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}
Zbrinuti 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.
Otvoreno:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon prvog otvaranja spremnika s tabletama: ne odlagati u hladnjak, ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/246/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Carbaglu 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA I NALJEPNICA NA SPREMNIKU ZA TABLETE X 15 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Carbaglu 200 mg tablete za oralnu suspenziju
karglumatna kiselina

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg karglumatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

15 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SAMO za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}
Zbrinuti 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.
Otvoreno:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C)

Nakon prvog otvaranja spremnika s tabletama: ne odlagati u hladnjak, ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/246/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije: {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Carbaglu 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA I NALJEPNICA NA SPREMNIKU ZA TABLETE X 60 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Carbaglu 200 mg tablete za oralnu suspenziju
karglumatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg karglumatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SAMO za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}
Zbrinuti 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.
Otvoreno:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon prvog otvaranja spremnika s tabletama: ne odlagati u hladnjak, ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/02/246/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Carbaglu 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Carbaglu 200 mg tablete za oralnu suspenziju karglumatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Carbaglu i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Carbaglu
3. Kako uzimati Carbaglu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Carbaglu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Carbaglu i za što se koristi

Carbaglu može pomoći u uklanjanju prekomjernih razina amonijaka u plazmi (povišene razine amonijaka u krvi). Amonijak je posebno toksičan za mozak te dovodi, u teškim slučajevima, do poremećaja svijesti i kome.

Hiperamonijemija se može javiti zbog

- manjka specifičnog jetrenog enzima N-acetilglutamat sintaze. Bolesnici s ovim rijetkim poremećajem ne mogu odstraniti ostatni dušik koji se nagomilava nakon proteinskog obroka. Ovaj poremećaj traje tijekom čitavog života bolesnika te je stoga potreba za ovim liječenjem doživotna.
- izovalerične acidemije, metilmalonične acidemije ili propionske acidemije. Bolesnici koji imaju jedan od ovih poremećaja trebaju se liječiti tijekom hiperamonijemične krize.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Carbaglu

Nemojte uzimati Carbaglu

-ako ste alergični na karglumatnu kiselinu ili neki drugi sastojak lijeka Carbaglu (naveden u dijelu 6.). Nemojte uzimati Carbaglu tijekom dojenja.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Carbaglu.

Liječenje lijekom Carbaglu treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja metabolizma.

Liječnik će ispitati Vaš individualni odgovor na karglumatnu kiselinu prije započinjanja dugotrajnog liječenja.

Dozu je potrebno individualno prilagoditi da bi se održala normalna razina amonijaka u plazmi.

Liječnik Vam može propisati nadomjestak arginina ili Vam ograničiti unos bjelančevina.

Radi praćenja Vašeg stanja i liječenja, liječnik može redovito pregledavati Vašu jetru, bubrege, srce te krv.

Drugi lijekovi i Carbaglu

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Carbaglu s hranom i pićem

Carbaglu se mora uzimati na usta prije obroka ili hranjenja.

Tablete treba otopiti u najmanje 5 do 10 ml vode i odmah popiti. Otopina ima blago kiselkasti okus.

Trudnoća i dojenje

Nisu poznati učinci lijeka Carbaglu na trudnoću i nerođeno dijete.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Izlučivanje karglumatne kiseline u majčino mlijeko nije proučeno kod žena. Međutim, kako se pokazalo da se karglumatna kiselina nalazi u mlijeku ženki štakora tijekom laktaciji te može imati toksične učinke na mladunčad koju doje, ne smijete dojiti svoje dijete ukoliko uzimate Carbaglu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznat učinak na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Carbaglu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza:

Početna dnevna doza je obično 100 mg po kilogramu tjelesne težine, sve do maksimalno 250 mg po kilogramu tjelesne težine (na primjer, ako imate 10 kg, trebate uzimati 1 g na dan, ili 5 tableta).

Kod bolesnika koji imaju deficit N-acetilglutamat sintaze, nakon dugotrajne terapije, dnevna doza se obično nalazi u rasponu od 10 mg do 100 mg po kilogramu tjelesne težine.

Vaš liječnik će odrediti dozu prikladnu za Vas kako bi se održale normalne količine amonijaka u Vašoj krvi.

Carbaglu se smije primijeniti SAMO kroz usta ili putem sonde za hranjenje u želudac (koristeći štrcaljku, ako je potrebno).

Kada je bolesnik u stanju hiperamonijačne kome, Carbaglu se primjenjuje brzim potiskivanjem sadržaja unutar štrcaljke kroz postavljenu sondu koja se koristi za hranjenje.

Obavijestite svog liječnika ako bolujete od oštećenja funkcije bubrega. Vašu dnevnu dozu treba smanjiti.

Ako uzmete više lijeka Carbaglu nego što ste trebali

Pitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Carbaglu

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Carbaglu

Nemojte prestati uzimati Carbaglu bez informiranja liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave prijavljene su kako slijedi: vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba), često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba), manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba), rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba), vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- *Često*: pojačano znojenje
- *Manje često*: bradikardija (smanjena frekvencija srca), proljev, vrućica, porast vrijednosti transaminaza, povraćanje
- *Nepoznato*: osip

Ako se bilo koja nuspojava pogorša ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Carbaglu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku za tablete iza oznake „Rok valjanosti”.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon prvog otvaranja spremnika: ne odlagati u hladnjak, ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

Zapišite datum otvaranja na spremnik tableta. Lijek zbrinite 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Carbaglu sadrži

- Djelatna tvar je karglumatna kiselina. Jedna tableta sadrži 200 mg karglumatne kiseline.
- Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat, hipromeloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat.

Kako Carbaglu izgleda i sadržaj pakiranja

Carbaglu tableta od 200 mg je izdužena tableta, s 4 udubljenja na jednoj strani, s 3 oznake za prelamanje.

Carbaglu dolazi u plastičnom spremniku od 5, 15 i 60 tableta koji je zatvoren poklopcem sa zaštitom za djecu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska
Tel: + 33 1 4773 6458
Fax: + 33 1 4900 1800

Proizvođač

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Norge

Recordati AB.
Tlf : +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

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

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

Sverige

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.