

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Carbaglu 200 mg diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg kargluminsav tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta

A tabletták hosszúkás alakúak, fehér színűek, három metszett jelzéssel és vésett az egyik oldalon.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Carbaglu az

- N-acetil-glutamát-szintáz elsődleges hiánya miatt kialakult hyperammonaemia,
- az izovaleriánsav acidaemia miatt kialakult hyperammonaemia,
- a metilmalonát acidaemia miatt kialakult hyperammonaemia,
- a propionsav acidaemia miatt kialakult hyperammonaemia, kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Carbaglu-kezelés megkezdése csak anyagcsere-betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete alatt javasolt.

Adagolás:

- N-acetil-glutamát-szintáz hiányban:

Klinikai tapasztalatok szerint a kezelés akár az első életnapon megkezdhető.

A gyógyszer javasolt kezdeti adagja 100 mg/ttkg/nap, mely szükség esetén 250 mg/ttkg/nap mennyiségig emelhető.

Az adag a későbbiekben egyedileg módosítandó, a normális plazma-ammóniaszint fenntartása érdekében (lásd a 4.4 pontot).

Előfordulhat, hogy hosszú ideig nem kell az adagot a testtömeg-gyarapodásnak megfelelően módosítani, amennyiben a megfelelő anyagcsere-egyensúly fennáll; a napi adag egyénenként változik, 10 mg/ttkg és 100 mg/ttkg között.

Kargluminsav-válaszkészség vizsgálata

Hosszú távú kezelés bevezetése előtt javasolt a kargluminsavval szembeni egyéni válaszkészség felmérése.

Például:

- Kómás állapotban lévő gyermek esetében 100-250 mg/ttkg/nap a kezdő adag. Az ammónia plazmakoncentrációját legalább minden gyógyszerbeadás előtt ellenőrizni kell; a Carbaglu-kezelés megkezdése után néhány órával az ammóniaszintnek normalizálódnia kell.
- Közepesen súlyos hyperammonaemia esetén, 3 napon keresztül 100-200 mg/ttkg/nap kezdő adag alkalmazandó állandó fehérjebevitel mellett. Ezalatt az ammónia plazmakoncentrációját

rendszeresen ellenőrizni kell (étkezések előtt, és étkezések után 1 órával); a normális ammónia plazmakoncentráció fenntartása érdekében az adag módosítható.

- Izovaleriánsav acidemia, metilmalonát acidemia és propionsav acidemia esetén: A kezelést az organikus acidemiában szenvedő betegek esetében a hyperammonaemia alapján kell megkezdeni. A kezdő napi adag 100 mg/ttkg legyen, amely szükség esetén 250 mg/ttkg-ig emelhető. A normál plazma-ammóniaszint fenntartásának érdekében ezt később egyénileg kell módosítani (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás:

Körültekintéssel ajánlott eljárni, ha a Carbaglu-t károsodott vesefunkciójú betegnél alkalmazza.

A GFR alapján kell módosítani az adagot.

- Közepesen súlyos vesekárosodással élő betegek (GFR: 30–59 ml/perc)
 - az ajánlott kezdő adag 50 mg/ttkg/nap és 125 mg/ttkg/nap közötti azoknál a betegeknél, akiknél NAGS-elégtelenség vagy organikus acidemia következtében hyperammonaemia jelentkezik,
 - hosszú távú alkalmazás esetén a napi dózis 5 mg/ttkg/nap és 50 mg/ttkg/nap közötti, és az ammónia normál plazmaszintjének fenntartásának érdekében egyénileg kell beállítani.
- Súlyos vesekárosodással élő betegek (GFR $\leq$ 29 ml/perc)
 - az ajánlott kezdő adag 15 mg/ttkg/nap és 40 mg/ttkg/nap közötti azoknál a betegeknél, akiknél NAGS-elégtelenség vagy organikus acidemia következtében hyperammonaemia jelentkezik,
 - hosszú távú alkalmazás esetén a napi dózis 2 mg/ttkg/nap és 20 mg/ttkg/nap közötti, és az ammónia normál plazmaszintjének fenntartásának érdekében egyénileg kell beállítani.

Gyermekek és serdülők

Megállapították a Carbaglu biztonságosságát és hatásosságát NAGS-elégtelenség okozta akut vagy krónikus hyperammonaemiával, vagy IVA, PA vagy MMA okozta akut hyperammonaemiával élő gyermekek és serdülők (születéstől 18 éves korig) kezelésére, és az adatok alapján az adagolás módosítása szükségtelen újszülöttek esetén.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer KIZÁRÓLAG szájon át alkalmazható (nyelés útján, vagy orrszonda és fecskendő használatával, ha szükséges).

A farmakokinetikai adatok és a klinikai tapasztalatok azt mutatták, hogy ajánlatos a napi dózist kettő, sőt akár négy részre osztani, s a gyógyszert étkezések, illetve etetések előtt adni. A tabletták félbetörése lehetővé teszi a legtöbb adagolási séma alkalmazását. Egyes esetekben, amennyiben a kezelőorvos által előírt adagolás szükségessé teszi, a tablettákat negyedelni is lehet.

A tablettát minimum 5-10 ml vízben diszpergálva azonnal le kell nyelni vagy nasogastricus szondán át, egy fecskendő segítségével, gyors mozdulattal kell bejuttatni.

A szuszpenzióknak enyhén savanykás íze van.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A kargluminsav szedésének időtartama alatt a szoptatás kontraindikált (lásd 4.6 és 5.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kezelés alatti megfigyelés

Az ammónia és az aminosavak plazmaszintjét a normál tartományban kell tartani.

Mivel a kargluminsav biztonságosságával kapcsolatban nagyon kevés adat áll rendelkezésre, javasolt a máj- és vesefunkció, valamint a szív működés és hematológiai paraméterek rendszeres ellenőrzése.

Táplálkozási vezérelvek

Csökkent fehérjetolerancia esetén fehérjemegszorításra és argininpótlásra lehet szükség.

Alkalmazás vesekárosodással élő betegeknél

A Carbaglu adagját csökkenteni kell a vesekárosodással élő betegeknél (lásd 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kargluminsav terhességre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre klinikai adat.

Az állatkísérletek eredményei minimális fejlődési toxicitásra utalnak (lásd 5.3 pont). Terhes nőknek csak nagy körültekintéssel írható fel.

Szoptatás

Bár a kargluminsav anyatejbe való kiválasztódása nem ismeretes, a szoptató patkányok tejében kimutatták (lásd 5.3 pont). Ezért a szoptatás a kargluminsav alkalmazása alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A jelentett mellékhatások felsorolása az alábbiakban szervrendszer és gyakoriság szerint kerül felsorolásra.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

- Nemkívánatos hatások N-acetil-glutamát-szintáz hiányban

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<i>Nem gyakori:</i> emelkedett transzamináz-értékek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> erős izzadás <i>Nem ismert:</i> kiütés

- Nemkívánatos hatások organikus acidaemiában

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Nem gyakori:</i> bradycardia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i> diarrhoea, hányás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Nem gyakori:</i> láz
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Nem ismert:</i> kiütés

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy beteg esetében – aki 750 mg/ttkg/nap adagban kapott kargluminsavat – jelentkeztek mérgezésre utaló, szimpatomimetikus reakciónak megfelelő tünetek: tachycardia, profúz izzadás, fokozott légúti váladékképződés, a testhőmérséklet emelkedése, nyugtalanság. Az adag csökkentésével ezek a tünetek elmúltak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: aminosavak és származékaik, ATC kód: A16A A05

Hatásmechanizmus

A kargluminsav az N-acetil-glutamát szerkezeti analógja, ami a karbamil-foszfát-szintetáz (az ureaciklus első enzime) természetesen előforduló aktivátora.

A kargluminsavról *in vitro* kimutatták, hogy a májban található karbamil-foszfát-szintetázt aktiválja. Bár a karbamil-foszfát-szintetáz affinitása a kargluminsav iránt kisebb, mint az N-acetil-glutamát iránt, *in vivo* vizsgálatok azt igazolták, hogy a kargluminsav stimulálja a karbamil-foszfát-szintetázt, és patkányokban sokkal hatékonyabban előzi meg az ammónia intoxikációt, mint az N-acetil-glutamát. Ezt az alábbi megfigyelések magyarázhatják:

- a mitokondriális membrán könnyebben átjárható a kargluminsav, mint az N-acetil-glutamát számára
- a kargluminsav ellenállóbb a sejt plazmában található, N-acetil-aminosavakat hidrolizáló enzimmel szemben, mint az N-acetil-glutamát.

Farmakodinámiás hatások

Patkányokban több kísérletet végeztek, különböző vizsgálati körülmények között, melyeknek közös eleme az emelkedett ammóniaszint elérése volt (éhezés, fehérjementes vagy fehérjegyazdag étrend). A kargluminsav a vér ammóniaszintjét csökkentette, a vér és a vizelet karbamidszintjét emelte, míg a máj karbamil-foszfát-szintetáz aktivátorok koncentrációja szignifikánsan megemelkedett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az N-acetil-glutamát-szintáz hiányban szenvedő betegek esetében kargluminsav adása a plazma ammóniaszintjének gyors normalizálódását eredményezte, általában 24 órán belül. Amennyiben a

kezelést azelőtt bevezették, hogy maradandó agykárosodás alakult volna ki, a betegek normál növekedést és pszichomotoros fejlődést mutattak. Organikus acidaemiában szenvedő betegek (újszülöttek és nem újszülöttek) esetében a kargluminsavval történő kezelés a plazma ammóniaszint gyors csökkenését idézte elő, csökkentve ezáltal a neurológiai szövődmények kockázatát.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kargluminsav farmakokinetikai tulajdonságait egészséges férfi önkéntesek esetén vizsgálták, radioizotóppal jelölt, és jelöletlen termék használata mellett.

Felszívódás

Egyszeri 100 mg/ttkg orális adag bevitelét követően becslések szerint a kargluminsavnak kb. 30%-a szívódik fel. Az előbbi adagolás mellett a 12 Carbaglu tablettát beevő önkéntesnél a plazmakoncentráció csúcspontja 3 óra után (medián; 2-4) 2,6 µg/ml volt (medián; 1,8-4,8).

Eloszlás

A kargluminsav plazma eliminációs görbéje bifázikus; a beadást követő első 12 órában gyors fázisú, amelyet lassú fázis követ (terminális felezési idő legfeljebb 28 óra). Az eritrocitákba nem diffundál. Fehérjekötést nem állapítottak meg.

Biotranszformáció

A kargluminsav egy része metabolizálódik. Feltételezések szerint a bélflóra hozzájárulhat a bomlási folyamat beindulásához, és így a molekula változó mértékű metabolizálódásához. A székletből kimutatott egyik metabolit a glutaminsav. A metabolitok a plazmában is kimutathatóak, a csúcspontok a beadástól számított 36-48 órával mérhető, és a kiürülésük nagyon lassú (a felezési idő kb. 100 óra). A kargluminsav metabolizmusának végterméke a szén-dioxid, amely a tüdőkön át eliminálódik.

Elimináció

Egyszeri 100 mg/ttkg orális adag bevitelét követően a dózis 9%-a változatlan formában ürül a vizelettel, legfeljebb 60%-a pedig a széklettel.

A kargluminsav plazmakoncentrációját minden korcsoportban megmérték, újszülöttkortól serdülőkorig, különböző terápiás adagok (7- 122 mg/kg/nap) mellett. A mért értékek tartománya megegyezett az egészséges felnőttek esetében talált értékekkel, még az újszülötteknél is. Függetlenül a napi adagtól, a kargluminsav plazmakoncentrációja 15 óra alatt lassan 100 ng/ml körüli értékre csökkent.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodással élő betegek

Összehasonlították a kargluminsav farmakokinetikáját vesekárosodással élő és normál vesefunkciójú alanyok között, 40 mg/ttkg vagy 80 mg/ttkg Carbaglu egyszeri adagjának orális alkalmazását követően. A kargluminsav C_{max} és AUC_{0-T} értékeit az alábbi táblázat összesíti. Az AUC geometriai átlagos aránya (90%-os CI) az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodással élő alanyokban a normál vesefunkciójú, megfelelő kontrollalanyokhoz viszonyítva kb. 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) és 6,9 (4,79, 9,96) az egyes csoportoknál. A vese-clearance enyhe, mérsékelt és súlyos veseelégtelenségben szenvedő alanyoknál rendre 79%, 53% és 15% (a csökkenés 21%, 47% és 85%), az egészséges vesefunkciójú alanyokhoz képest. (CL_r) 0,79, 0,53 és 0,15-szeresére csökkent az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodással élő alanyoknál a normál vesefunkciójú alanyokhoz hasonlítva. A kargluminsav-PK változásait és a társuló károsodott vesefunkciót klinikailag relevánsnak tekintik, és az adag módosítására hívják fel a figyelmet közepesen súlyos és súlyos vesekárosodással élő alanyok esetében (Lásd: 4.2 pont Adagolás és alkalmazás).

A kargluminsav átlagos ($\pm$ szórás) $C_{\max}$ és AUC_{0-T} -értékei 80 mg/ttkg vagy 40 mg/ttkg Carbaglu egyszeri adagjának orális alkalmazását követően vesekárosodással élő alanyokban a normál vesefunkciójú, megfelelő kontrollalanyokhoz viszonyítva

PK paraméterek	Normál funkció(1a) N = 8	Enyhe károsodás N = 7	Közepesen súlyos károsodás N=6	Normál funkció(1b) N = 8	Súlyos károsodás N = 6
	80 mg/ttkg			40 mg/ttkg	
$C_{\max}$ (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)	28 312,7 (6204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Carbaglu 250, 500 és 1000 mg/kg-os, orális adagjával végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok nem igazoltak a légzésre, a központi idegrendszerre és a cardiovascularis rendszerre kifejtett, statisztikailag szignifikáns hatást.

A Carbaglu-val végzett genotoxicitási vizsgálatosorozat sem *in vitro* (Ames-teszt, humán lymphocytá metáfázis analízis), sem *in vivo* (patkány nucleolus teszt) nem igazolt szignifikáns mutagén hatást.

Felnőtt patkányoknak egy alkalommal maximum 2800 mg/kg adagban orálisan, illetve 239 mg/kg adagban intravénásan adva a kargluminsav halálozást nem okozott, s szokatlan klinikai tünetek sem jelentkeztek. Kargluminsavat újszülött patkányoknak 18 napon keresztül, gyomorszondán át minden nap adva, valamint fiatal patkányoknak 26 héten keresztül naponta adva az alábbiakat állapították meg: 500 mg/kg/nap az az adag, melynél hatás még nem figyelhető meg (No Observed Effect Level, NOEL), és 1000 mg/kg/nap az az adag, amelynél nemkívánatos hatás még nem figyelhető meg (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL).

A nők és férfiak termékenységre vonatkozóan nemkívánatos hatást nem figyeltek meg. Patkányokban és nyulakban nem találták embriotoxicitás, foetotoxicitás és teratogenitás bizonyítékát olyan maternotoxikus dózisok esetén sem, amelyek a humán alanyokhoz képest a patkányokban ötvenszeres, a nyulakban pedig hétszeres expozíciót eredményeztek. A kargluminsav kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe, és bár a fejlődési paramétereket ez nem befolyásolta, némi hatás megfigyelhető volt a testsúly/testsúly-gyarapodás tekintetében az 500 mg/kg/nap dózissal kezelt szoptató anyaállatok utódainál, és nagyobb mortalitás volt megfigyelhető a 2000 mg/kg/nap maternotoxikus dózissal kezelt anyaállatok utódainál. Az anyai szisztémás expozíció 500, illetve 2000 mg/kg/nap dózis esetén a várható humán expozíció huszonöt-, illetve hetvenszerese volt.

A kargluminsavval karcinogénitásra vonatkozó vizsgálatot mindeddig nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
nátrium-lauril-szulfát
hipromellóz
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-sztearil-fumarát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 hónap

A gyógyszer tartály első kinyitása után: 3 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A tabletta tartályának első kinyitása után:

Nem fagyasztható!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5, 15 vagy 60 tablettát tartalmazó nagysűrűségű polietilén tartály, nedvességmegkötő betétet tartalmazó, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

☎92800 Puteaux

Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/246/001 (15 diszpergálódó tabletta)

EU/1/02/246/002 (60 diszpergálódó tabletta)

EU/1/02/246/003 (5 diszpergálódó tabletta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. január 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS TABLETTATARTÁLY CÍMKE X 5 TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Carbaglu 200 mg diszpergálódó tablettá
kargluminsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg kargluminsav tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 diszpergálódó tablettá

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KIZÁRÓLAG szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}
Az első felnyitás után 3 hónappal ártalmatlanítani kell.
Felnyitás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
A gyógyszertartály első kinyitása után: nem fagyasztható, legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A gyógyszer tartályát a nedvességtől való védelem érdekében jól lezárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/246/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Carbaglu 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS GYÓGYSZERTARTÁLY CÍMKE X 15 TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Carbaglu 200 mg diszpergálódó tabletta
kargluminsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg kargluminsav tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

15 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KIZÁRÓLAG szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}
Az első felnyitás után 3 hónappal meg kell semmisíteni.
Felnyitás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A gyógyszertartály első kinyitása után: nem fagyasztható, legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/246/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Carbaglu 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS GYÓGYSZERTARTÁLY CÍMKE X 60 TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Carbaglu 200 mg diszpergálódó tabletta
kargluminsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg kargluminsav tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KIZÁRÓLAG szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}
Az első felnyitás után 3 hónappal ártalmatlanítani kell.
Felnyitás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A gyógyszertartály első kinyitása után: nem fagyasztható, legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/246/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Carbaglu 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Carbaglu 200 mg diszpergálódó tabletta kargluminsav

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

-

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Carbaglu és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Carbaglu alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Carbaglu-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Carbaglu-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Carbaglu és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Carbaglu segíti a plazma magas ammóniaszintjének (emelkedett ammóniaszint a vérben) csökkentését. Az ammónia különösen mérgező az agy számára, és súlyos esetben akár csökkent tudatállapothoz és kómához is vezethet.

A magas ammóniaszint kialakulhat

- egy specifikus, májban található enzim, az N-acetil-glutamát-szintáz hiánya miatt. Azok a betegek, akik ebben a ritka rendellenességben szenvednek, nem képesek a fehérjefogyasztás után a szervezetükben keletkező nitrogénfelesleg eltávolítására. Ez a rendellenesség a beteg egész élete során megmarad, így a kezelésre élethossziglan szükség van.
- izovaleriansav acidémia, metilmalonát acidémia vagy propionsav acidémia miatt. Azok a betegek, akik e betegségek valamelyikében szenvednek, a hiperammonémiás krízis alatt igényelnek kezelést.

2. Tudnivalók a Carbaglu alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Carbaglu-t

ha allergiás a kargluminsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
Ne alkalmazza a Carbaglu-t szoptatás alatt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Carbaglu alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Carbaglu-kezelés megkezdése csak anyagcsere-betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete alatt javasolt.

Hosszú távú kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa vizsgálni fogja az Ön egyéni válaszkészségét a kargluminsavval szemben.

Az adagot egyedileg kell meghatározni a normális plazma ammóniaszint fenntartása érdekében.

Lehetséges, hogy kezelőorvosa arginin táplálék-kiegészítést ír elő Önnek vagy szigorítja a fehérjebevitelt.

Az Ön egészségi állapotának és a kezelés kimenetelének követése érdekében kezelőorvosa rendszeres máj-, vese-, szív- és vérvizsgálatokat végezhet.

Egyéb gyógyszerek és a Carbaglu

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az étel és az ital hatása a Carbaglu-ra

A Carbaglu-t szájon át kell alkalmazni, étkezések, illetve táplálások előtt.

A tablettát minimum 5-10 milliliter vízben fel kell oldani, és azonnal be kell venni. A szuszpenzióknak enyhén savanykás íze van.

Terhesség és szoptatás

A Carbaglu-nak a terhességre és a születendő gyermekre gyakorolt hatásai nem ismeretesek.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A kargluminsav kiválasztódását az anyatejbe még nem vizsgálták. Mivel azonban a szoptató patkányok tejében kimutatták a kargluminsavat, amely a szoptatott kölykökre toxikus hatást fejthet ki, ne szoptassa gyermekét, amennyiben Carbaglu-t szed.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismeretes, hogy a készítmény befolyásolná a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Carbaglu-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény szokásos adagja:

- a kezdő napi adag általában testtömeg-kilogrammonként 100 mg, de legfeljebb 250 mg/testtömeg-kilogramm (például, 10 kilogramm súly esetén a napi adag 1 gramm vagy 5 tablett).
- az N-acetil-glutamát-szintáz hiányban szenvedő betegek hosszú távú kezelése esetén a napi adag általában testtömeg-kilogrammonként 10 és 100 mg között van.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek megfelelő adagot annak érdekében, hogy a vérplazma ammóniaszintje a normális tartományban maradjon.

A Carbaglu-t KIZÁRÓLAG szájon át vagy a gyomorba vezetett táplálószondán át (szükség esetén fecskendő használatával) szabad alkalmazni.

Ha a beteg a magas ammóniaszint (hiperammonémia) miatt kómában van, a Carbaglu-t tápláláshoz használt orrszondán át egy fecskendő segítségével gyors mozdulattal kell bejuttatni.

Amennyiben vesekárosodásban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát. A napi adagját csökkenteni kell.

Ha az előírtnál több Carbaglu-t vett be

Forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Carbaglu-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Carbaglu szedését

Ne hagyja abba a Carbaglu szedését anélkül, hogy tájékoztatná kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő mellékhatásokat jelentették az alábbiak szerint: nagyon gyakori (10 betegből több mint egyet érinthet), gyakori (10 betegből legfeljebb egyet érinthet), nem gyakori (100 betegből legfeljebb egyet érinthet), ritka (1000 betegből legfeljebb egyet érinthet), nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb egyet érinthet) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

- *gyakori*: erős izzadás
- *nem gyakori*: lelassult szívverés (bradikardia), hasmenés, láz, emelkedett májenzimértékek, hányás
- *nem ismert*: kiütés

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Carbaglu-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tableta tartályán feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Carbaglu-t.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A tartály első kinyitása után: nem fagyasztható, legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

A felnyitás dátumát írja rá a tableta tartályára. Az első felnyitás után 3 hónappal meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Carbaglu?

- A készítmény hatóanyaga a kargluminsav. Tablettánként 200 mg kargluminsavat tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes koloid szilícium-dioxid, nátrium-sztearil-fumarát.

Milyen a Carbaglu készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 200 mg-os Carbaglu tableta hosszúkás alakú tableta, 4 mélynyomattal és 3 törésvonallal az egyik oldalán.

A Carbaglu 5, 15 és 60 db tablettát tartalmazó, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott műanyag tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

☎92800 Puteaux

Franciaország

Tel: + 33 1 4773 6458

Fax: + 33 1 4900 1800

Gyártó

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

☎92800 Puteaux

Franciaország

vagy

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

☎92000 Nanterre

Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.