I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Carbaglu 200 mg disperguojamosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg karglumo rūgšties.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamoji tabletė
Tabletės yra baltos, pailgos, su trimis įrantomis ir įspaudu vienoje pusėje.
Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Carbaglu skiriamas gydant:

- N-acetilglutamato sintazės pirminio trūkumo sukeltą hiperamoniemiją;
- izovalerijono rūgšties acidemijos sukeltą hiperamoniemiją;
- metilmaloninės rūgšties acidemijos sukeltą hiperamoniemiją;
- propiono rūgšties acidemijos sukeltą hiperamoniemiją.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Carbaglu pradedama vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant metabolizmo sutrikimus.

<u>Dozavimas</u>

- Esant N-acetilglutamato sintazės trūkumui:

Klinikinė patirtis rodo, kad gydymą galima pradėti kuo anksčiau, jau nuo pirmos gyvenimo dienos.
Pradinė dozė turi būti 100 mg/kg, jei reikia, galima vartoti net iki 250 mg/kg.
Po to turėtų būti individualiai parenkama tokia dozė, kuri palaikytų normalią amoniako koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).
Ilgalaikio gydymo metu, didėjant kūno svoriui, vaisto dozės koreguoti nebūtina, kol metabolizmo kontrolė yra pakankama. Paros dozė gali svyruoti nuo 10 mg/kg iki 100 mg/kg.

Reakcijos į karglumo rūgšties poveikį testas
Prieš pradedant ilgalaikį gydymą, rekomenduojama ištirti ligonio reakciją į karglumo rūgšties poveikį.
- Jei vaiką ištiko koma, pradinė paros dozė yra 100 - 250 mg/kg, matuojant amoniako koncentraciją plazmoje bent prieš kiekvieną vaisto vartojimą (ji turi tapti normali per kelias valandas nuo Carbaglu vartojimo pradžios).
- Jei pacientui yra vidutinio sunkumo hiperamoniemija, 3 paras skirkite bandomąją 100 - 200 mg/kg paros dozę, vartojant vienodą kiekį baltymų bei atlikite pakartotinius amoniako koncentracijos plazmoje tyrimus (prieš valgį ir valandą po jo). Parenkama normalią amoniako koncentraciją plazmoje palaikanti dozė.

- Esant izovalerijono rūgšties acidemijai, metilmaloninės rūgšties acidemijai ir propiono rūgšties acidemijai:

Pacientų, kuriems pasireiškia organinė acidemija, gydymas turi būti pradedamas nuo hiperamoniemijos gydymo. Pradinė paros dozė turi būti 100 mg/kg, jei reikia, galima vartoti iki 250 mg/kg.
Po to turi būti individualiai parenkama tokia dozė, kuri palaikytų normalų amoniako kiekį kraujo plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, Carbaglu reikia skirti atsargiai.
Dozę reikia keisti atsižvelgiant į glomerų filtracijos greitį (GFG).

- Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (GFG 30-59 ml/min.):
  - pacientams, kuriems yra hiperamoniemija dėl N-acetilglutamato sintazės (NAGS) trūkumo arba organinės acidemijos, rekomenduojama pradinė dozė yra nuo 50 mg/kg iki 125 mg/kg per parą,
  - ilgalaikio vartojimo atveju paros dozė bus nuo 5 mg/kg iki 50 mg/kg per parą ir turėtų būti koreguojama individualiai, kad būtų palaikomas normalus amoniako kiekis plazmoje.
- Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG ≤ 29 ml/min.):
  - pacientams, kuriems yra hiperamoniemija dėl NAGS trūkumo arba organinės acidemijos, rekomenduojama pradinė dozė yra nuo 15 mg/kg iki 40 mg/kg per parą,
  - ilgalaikio vartojimo atveju paros dozė bus nuo 2 mg/kg iki 20 mg/kg per parą ir turėtų būti koreguojama individualiai, kad būtų palaikomas normalus amoniako kiekis plazmoje.

Vaikų populiacija
Carbaglu saugumas ir veiksmingumas vaikams (nuo gimimo iki 17 metų amžiaus), sergantiems ūmine ar lėtine hiperamoniemija dėl NAGS trūkumo arba ūmine hiperamoniemija dėl nustatytos izovalerijono rūgšties acidemijos (IVA), propiono rūgšties acidemijos (PA) ar metilmaloninės rūgšties acidemijos (MMA), neištirti ir, remiantis šiais duomenimis manoma, kad nebūtina koreguoti dozavimą naujagimiams.

Vartojimo metodas

Šis vaistas skirtas vartoti TIK per burną (nuryjant arba suleidžiant per nazogastrinį vamzdelį švirkštu, jeigu reikia).

Remiantis farmakokinetikos duomenimis bei klinikine patirtimi, rekomenduojama visą paros dozę padalinti į 2 – 4 dozes, kurios turėtų būti geriamos prieš valgį ar maitinimą. Laužant tabletę į dalis paprastai galima gauti reikalingo stiprumo dozę. Retkarčiais, kad būtų įmanoma vartoti gydytojo skirtą dozę, gali prireikti ketvirčio tabletės.
Tabletes reikia disperguoti ne mažiau kaip 5 - 10 ml vandens ir suspensiją nedelsiant išgerti ar greitai sušvirkšti per nasogastrinį vamzdelį į skrandį .

Suspensija yra šiek tiek rūgštaus skonio.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
Karglumo rūgšties negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ligonio būklės sekimas
Būtina palaikyti normalią amoniako bei aminorūgščių koncentraciją plazmoje.
Kadangi duomenų apie karglumo rūgšties saugumą yra labai nedaug, rekomenduojama sistemingai sekti kepenų, inkstų bei širdies funkcijas ir kraujo tyrimų rodmenis.

Mityba

Esant mažam baltymų toleravimui gali reikėti riboti jų suvartojimą bei skirti arginino papildų.

Vartojimas inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams
Carbaglu dozę būtina mažinti inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams (žr. 4.2 skyrių)

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Klinikinių duomenų apie karglumo rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė minimalų toksinį poveikį vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

Žindymas
Nors nežinoma, ar karglumo rūgšties išsiskiria į motinos pieną, nustatyta, kad jos patenka į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Todėl karglumo rūgšties negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nustatytos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį išvardytos toliau.
Reiškinių dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).
Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

- Nepageidaujamas poveikis esant N-acetilglutamato sintazės trūkumui

Tyrimai	*Nedažnas:* padidėjęs transaminazių aktyvumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	*Dažnas:* sustiprėjęs prakaitavimas *Dažnis nežinomas:* išbėrimas

- Nepageidaujamas poveikis esant organinei acidemijai

Širdies sutrikimai	*Nedažnas:* bradikardija
Virškinimo trakto sutrikimai	*Nedažnas:* viduriavimas, vėmimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	*Dažnas:* karščiavimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	*Dažnis nežinomas:* išbėrimas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienam pacientui, gydytam ne didesne kaip 750 mg/kg karglumo rūgšties paros doze, atsirado simpatomimetinei reakcijai būdingų intoksikacijos simptomų: tachikardija, profuzinis prakaitavimas, padidėjusi bronchų sekrecija, padidėjusi kūno temperatūra bei neramumas. Sumažinus dozę, simptomai išnyko.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – aminorūgštys ir dariniai, ATC kodas – A16AA05

Veikimo mechanizmas
Karglumo rūgštis yra struktūrinis N-acetilglutamato, natūraliai atsirandančio karbamoilfosfatsintetazės aktyvatoriaus, šlapalo apykaitos ciklo pirmojo fermento, analogas.
Tyrimų *in vitro* metu karglumo rūgštis aktyvino kepenų karbamoilfosfatsintetazę. Nors karbamoilfosfatsintetazės afiniškumas karglumo rūgščiai mažesnis už N-acetilglutamato, karglumo rūgštis *in vivo* stimuliuoja karbamoilfosfatsintetazę bei daug efektyviau nei N-acetilglutamatas apsaugo žiurkes nuo intoksikacijos amoniaku. Taip gali atsitikti dėl to, kad:
i) Mitochondrijų membrana pralaidesnė karglumo rūgščiai, nei N-acetilglutamatui.
ii) Karglumo rūgštis atsparesnė citozolyje esančios aminoacilazės hidroliziniam poveikiui nei N-acetilglutamatas.

Farmakodinaminis poveikis
Kitų tyrimų metu žiurkėms buvo sudarytos skirtingos eksperimentinės sąlygos, didinančios amoniako atsiradimą (badas, visiškas baltymų nevartojimas arba didelio jų kiekio vartojimas). Karglumo rūgštis mažino amoniako kiekį kraujyje bei didino šlapalo kiekį kraujyje ir šlapime, tuo tarpu kepenyse pastebimai padaugėjo karbamoilfosfatsintetazės aktyvatorių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas
Pacientams, kurių organizme trūko N-acetilglutamato sintazės, karglumo rūgštis greitai, paprastai per 24 val., sunormalino amoniako kiekį plazmoje. Gydyti pradėjus, kol dar nebuvo ilgalaikio smegenų pažeidimo, pacientai normaliai augo, psichomotorinis vystymasis nesutriko.

Pacientų, kuriems pasireiškė organinė acidemija (naujagimių ir ne naujagimių), gydymas karglumo rūgštimi greitai sumažina amoniako kiekį plazmoje, sumažindamas neurologinių komplikacijų riziką.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Karglumo rūgšties farmakokinetika buvo nustatyta tiriant sveikus vyrus savanorius, vartojusius radioaktyvia medžiaga pažymėtą ir nepažymėtą preparatą.

Absorbcija
Apskaičiuota, kad išgėrus vienkartinę 100 mg/kg kūno svorio dozę, rezorbuojama apie 30% karglumo rūgšties. Taikant tą pačią dozę 12 savanorių, vartojusių Carbaglu tabletes, didžiausia koncentracija plazmoje siekė 2,6 µg/ml (mediana; ribos – nuo 1,8 iki 4,8) praėjus 3 valandoms (mediana; ribos – nuo 2 iki 4).

Pasiskirstymas

Karglumo rūgšties pasišalinimo iš plazmos kreivę sudaro dvi fazės: po greitosios fazės (pirmosios daugiau nei 12 val. nuo pavartojimo) eina lėtoji fazė (galutinis pusinis eliminacijos laikas – iki 28 val.).
Difuzijos į eritrocitus nėra. Jungimasis su baltymais nenustatytas.

Biotransformacija
Dalis karglumo rūgšties yra metabolizuojama. Manoma, kad priklausomai nuo jos aktyvumo žarnyno bakterinė flora gali skatinti irimo procesą ir taip sąlygoti įvairaus laipsnio molekulės metabolizmą. Fekalijose buvo nustatytas vienas metabolitas – glutamo rūgštis. Metabolitų koncentracija plazmoje didžiausia yra po 36-48 val., po to po truputį mažėja (pusinis eliminacijos laikas – apie 100 val.). Galutinis karglum rūgšties metabolizmo produktas yra anglies dioksidas, kuris pašalinamas per plaučius.

Eliminacija
Išgėrus vienkartinę 100 mg/kg kūno svorio dozę, 9% nepakitusio preparato pašalinama su šlapimu ir iki 60% – su fekalijomis.

Karglumo rūgšties koncentracija plazmoje matuota įvairaus amžiaus (nuo naujagimių iki paauglių) pacientams, gydytiems įvairia paros doze (7 - 122 mg/kg/per parą). Nustatytos koncentracijos (net ir naujagimių) buvo panašios į tokias, kokios nustatytos ištyrus sveikus suaugusius žmones, ir, nepriklausomai nuo paros dozės, per 15 val. laipsniškai sumažėdavo maždaug iki 100 ng/ml.

Ypatingosios populiacijos
Inkstų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai
Asmenų, sergančių inkstų funkcijos sutrikimu, karglumo rūgšties farmakokinetika buvo lyginama su asmenimis, kurių inkstų funkcija yra normali, pavartojus vienkartinę geriamąją Carbaglu 40 mg/kg arba 80 mg/kg dozę. Karglumo rūgšties C_{max} ir AUC_{0-T} rodmenų santrauka yra pateikta toliau esančioje lentelėje. Vidutinis geometrinis AUC_{0-T} santykis (90 % PI) asmenims, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginus su atitinkamais kontroliniais asmenimis, kurių inkstų funkcija yra normali, buvo atitinkamai apytikriai 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) ir 6,9 (4,79; 9,96). Inkstų išvalymas lengvai, vidutinio ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems subjektams yra atitinkamai 79 %, 53 % ir 15 % (sumažėjimai yra 21 %, 47 % ir 85 %), palyginti su normalią inkstų funkciją turinčiais asmenimis... Manoma, kad kartu su inkstų funkcijos sutrikimu pasireiškiantys karglumo rūgšties farmakokinetikos pokyčiai yra kliniškai svarbūs, todėl reikėtų koreguoti dozę asmenims, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu [žr. skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“ (4.2 skyrių)].

Karglumo rūgšties C_{max} ir AUC_{0-T} rodmenų vidutinės reikšmės (± SN) po vienkartinės geriamosios Carbaglu 80 mg/kg ir 40 mg/kg dozės pavartojimo asmenims, turintiems inkstų funkcijos sutrikimų, ir lyginant atitinkamiems kontroliniams asmenims, kurių inkstų funkcija normali

FK parametrai	**Normali funkcija (1a) N = 8**	**Lengvas sutrikimas N = 7**	**Vidutinio sunkumo sutrikimas N = 6**	**Normali funkcija (1b) N = 8**	**Sunkus sutrikimas N = 6**
	80 mg/kg			**40 mg/kg**	
C_{max} (ng/ml)	2 982,9 (552,1)	5 056,1 (2 074,7)	6 018,8 (2 041,0)	1 890,4 (900,6)	8 841,8 (4 307,3)
AUC_{0-T} (ng*h/ml)	28 312,7 (6 204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6 185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, vartojant 250, 500, 1000 mg/kg geriamojo Carbaglu dozę, statistiškai patikimo poveikio kvėpavimo, centrinei nervų bei širdies ir kraujagyslių sistemoms nebuvo.

Daugelio genotoksinio poveikio tyrimų, atliktų *in vitro* (*Ames* testas, žmogaus limfocitų metafazės analizė) bei *in vivo* (mikrobranduolių testas su žiurkėmis), metu Carbaglu pastebimo mutageninio poveikio nesukėlė.

Vienkartinės (geriamosios ne didesnės kaip 2 800 mg/kg bei suleistos į veną ne didesnės kaip 239 mg/kg) karglumo rūgšties dozės suaugusioms žiurkėms nesukėlė nenormalių klinikinių požymių atsiradimo, gyvūnai nenugaišo. Atsivestiems žiurkiukams, kuriems 18 parų kasdien pro zondą buvo supilama karglumo rūgšties, ir jaunoms žiurkėms, 26 paras kasdien gavusioms karglumo rūgšties, Poveikio nesukėlusi paros dozė (PND) buvo 500 mg/kg, o Nepageidaujamo poveikio nesukėlusi paros dozė (NPND) buvo 1000 mg/kg.

Nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių vaisingumui nepastebėta. Taikant mažesnes nei toksinį poveikį patelėms turinčias dozes, kurios žiurkėms buvo penkiasdešimt, o triušiams septynis kartus didesnės nei žmonėms, toksinio poveikio žiurkių ir triušių gemalui, vaisiui bei teratogenezei nepastebėta. Karglumo rūgštis patenka į žindančių žiurkių pieną ir, nors poveikio vystymosi parametrams nebuvo, pastebėtas tam tikras nepageidaujamas poveikis 500 mg/kg per parą vartojusių patelių žindomų jauniklių kūno svoriui ar jo augimui ir didesnis 2 000 mg/kg per parą, t. y., toksinį poveikį motinai turinčią dozę, vartojusių patelių jauniklių mirtingumas. Kiekis motinos organizme po 500 ir 2 000 mg/kg per parą dozių vartojimo buvo dvidešimt penkis ir septyniasdešimt kartų didesnis už numatomą poveikį žmogui.

Karglumo rūgšties kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio laurilsulfatas
Hipromeliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio stearilfumaratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

36 mėnesiai.
Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklę – 3 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklę:
- negalima užšaldyti;

- laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje;
- talpyklę laikyti sandarią, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno tablečių talpyklės su vaikų sunkiai atidaromu polipropileniniu dangteliu. Tablečių talpyklėje yra 5, 15 arba 60 tablečių ir sausiklio.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/246/001 (15 disperguojamųjų tablečių)
EU/1/02/246/002 (60 disperguojamųjų tablečių)
EU/1/02/246/003 (5 disperguojamųjų tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2003 m. sausio 24 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.emea.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prancūzija

arba

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
92000 Nanterre
Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS KARTONINĖS DĖŽUTĖS BEI TABLEČIŲ TALPYKLĖS, KURIOJE YRA 5 TABLETĖS, ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Carbaglu 200 mg disperguojamosios tabletės
karglumo rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg karglumo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 disperguojamosios tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti TIK per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}
Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklės dangtelį tinkamumo laikas - 3 mėnesiai.
Dangtelis pirmą kartą atsuktas:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklės dangtelį, negalima užšaldyti, laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandarią, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/246/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Carbaglu 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS KARTONINĖS DĖŽUTĖS BEI TABLEČIŲ TALPYKLĖS, KURIOJE YRA 15 TABLEČIŲ, ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Carbaglu 200 mg disperguojamosios tabletės
karglumo rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg karglumo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

15 disperguojamųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti TIK per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I-) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}
Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklės dangtelį tinkamumo laikas - 3 mėnesiai.
Dangtelis pirmą kartą atsuktas:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklės dangtelį, negalima užšaldyti, laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandarią, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/246/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Carbaglu 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS KARTONINĖS DĖŽUTĖS BEI TABLEČIŲ TALPYKLĖS, KURIOJE YRA 60 TABLEČIŲ, ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Carbaglu 200 mg disperguojamosios tabletės
karglumo rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg karglumo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 disperguojamųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti TIK per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I-) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}
Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklės dangtelį tinkamumo laikas - 3 mėnesiai.
Dangtelis pirmą kartą atsuktas:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C)

Pirmą kartą atidarius tablečių talpyklės dangtelį, negalima užšaldyti, laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandarią kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/246/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Carbaglu 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Carbaglu 200 mg disperguojamos tabletės
karglumo rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Carbaglu ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Carbaglu
3. Kaip vartoti Carbaglu
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Carbaglu
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Carbaglu ir kam jis vartojamas

Carbaglu gali padėti pašalinti padidėjusį amoniako kiekį kraujo plazmoje (padidėjusį amoniako kiekį kraujyje). Amoniakas yra ypač toksiškas smegenims ir sunkiais atvejais sukelia sąmonės pritemimą bei komą.
Hiperamoniemija gali atsirasti dėl:
- specifinio kepenų fermento N-acetilglutamato sintazės stokos. Iš šia reta liga sergančių pacientų negali išsiskirti nepanaudotas azotas, kurio padaugėja, kai į organizmą patenka baltymų. Kadangi šia liga pacientai serga visą gyvenimą, tiek trunka ir jos gydymas.
- izovalerijono rūgšties acidemijos, metilmaloninės rūgšties acidemijos ir propiono rūgšties acidemijos. Pacientai, kuriems pasireiškia vienas iš šių sutrikimų, turi būti gydomi hiperamoniemijos krizės metu.

2. Kąs žinotina prieš vartojant Carbaglu

Carbaglu vartoti draudžiama
Jeigu yra alergija karglumo rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
Nevartokite Carbaglu žindymo laikotarpiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Carbaglu.

Carbaglu pradedama vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydytant metabolizmo sutrikimus.

Gydytojas prieš pradėdamas ilgalaikį gydymą, įvertins jūsų organizmo individualią reakciją į karglumo rūgšties poveikį.
Parenkama tokia individuali dozė, kuri palaikytų normalų amoniako kiekį plazmoje.

Gydytojas gali skirti arginino papildų arba apriboti baltymų suvartojimą.

Vaisto vartojimo metu tam, kad įvertintų jūsų būklę ir gydymo eigą, gydytojas gali reguliariai tirti jūsų kepenis, inkstus, širdį ir kraują.

Kiti vaistai ir Carbaglu
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Carbaglu vartojimas su maistu ir gėrimais
Carbaglu turi būti geriamos prieš valgį ar maitinimą. Tabletes reikia disperguoti ne mažiau kaip 5 - 10 ml vandens ir suspensiją nedelsiant išgerti. Suspensija yra rūgštoko skonio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Carbaglu poveikis nėštumui ir negimusiam kūdikiui nežinomas.
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Karglumo rūgšties išskyrimas į žindančių moterų pieną netirtas. Tačiau kadangi buvo nustatyta, kad žindančių žiurkių piene yra karglumo rūgšties, kuri gali turėti toksinį poveikį jų žindomiems jaunikliams, jei vartojate Carbaglu, kūdikio nežindykite.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Poveikis vairavimui ir mechanizmų valdymui nežinomas.

3. Kaip vartoti Carbaglu

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastinė dozė:
- paprastai pradinė paros dozė yra 100 mg/kg, maksimali - 250 mg/kg (pvz., jeigu sveriate 10 kg, turite gerti 1 g per parą arba 5 tabletes),
- Pacientus, kurių organizme trūksta N-acetilglutamato sintazės, gydant ilgai, paros dozė paprastai būna 10 - 100 mg/kg.

Gydytojas nuspręs, kokia dozė tinkama, kad amoniako koncentracija kraujyje būtų normali.

Carbaglu vartoti galima TIK per burną arba suleidžiant per maitinimo vamzdelį į skrandį (jeigu reikia, galima naudoti švirkštą).

Jei pacientą ištiko hiperamoneminė koma, Carbaglu reikia greitai suleisti švirkštu per įstatytą pacientui maitinti naudojamą vamzdelį.

Informuokite gydytoją, jei sergate inkstų funkcijos sutrikimu. Jūsų paros dozė turi būti sumažinta.

Ką daryti pavartojus per didelę Carbaglu dozę?
Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Carbaglu
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Carbaglu
Nenutraukite Carbaglu vartojimo neinformavę gydytojo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų, apibūdinami taip: labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų), labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų) ir dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- *Dažni:* sustiprėjęs prakaitavimas
- *Nedažni*: bradikardija (sulėtėjęs širdies susitraukimų dažnis), viduriavimas, karščiavimas, padidėjęs transaminazių kiekis, vėmimas
- *Dažnis nežinomas*: išbėrimas

Jeigu šalutinis poveikis pasidaro sunkus arba atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Carbaglu

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant tablečių talpyklės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Pirmą kartą atsukus talpyklę, negalima užšaldyti, laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Pakuotę reikia laikyti sandarią, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Ant tablečių talpyklės reikia užrašyti pirmojo dangtelio atsukimo datą. Sunaudokite per 3 mėnesius nuo pirmojo dangtelio atsukimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Carbaglu sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra karglumo rūgštis. Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg karglumo rūgšties.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, natrio laurilsulfatas, hipromeliozė, kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio stearilfumaratas.

Carbaglu išvaizda ir kiekis pakuotėje
Carbaglu 200 mg tabletė yra pailga tabletė su 4 įspaudais vienoje pusėje ir 3 laužimo žymėmis šonuose.
Carbaglu tiekiamas plastikinėje talpyklėje su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu po 5, 15 ir 60 tablečių.

Registruotojas
Recordati Rare Diseases

Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prancūzija
Tel. + 33 1 4773 6458
Faksas + 33 1 4900 1800

Gamintojas
Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prancūzija

arba

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
92000 Nanterre
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

България
Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Česká republika
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

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

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

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

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

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

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

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
Franţa

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.