

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Carbaglu 200 mg disperģējamās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes (*carglumic acid*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamās tabletes.

Tabletes ir baltas un iegarenas ar trīs dalījuma atzīmēm un gravējumu vienā pusē.

Tabletes var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Carbaglu ir paredzēts, lai ārstētu:

- primāra N-acetilglutamāta sintāzes deficīta izraisītu hiperamonēmiju;
- izovaleriānskābes acidēmijas izraisītu hiperamonēmiju;
- metilmalonskābes acidēmijas izraisītu hiperamonēmiju;
- propionskābes acidēmijas izraisītu hiperamonēmiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Carbaglu ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze metabolisma traucējumu ārstēšanā.

Devas

- N-acetilglutamāta sintāzes deficīta gadījumā

Klīniskie dati pierāda, ka ārstēšanu drīkst sākt jau pirmajā dzīves dienā.

Sākuma devai jābūt 100 mg/kg, nepieciešamības gadījumā līdz 250 mg/kg.

Deva jānosaka individuāli, lai saglabātu normālu amonjaka līmeni plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja, lietojot zāles ilglaicīgi, izdodas panākt adekvātu vielmaiņas korekciju, devu palielināšana atbilstoši svara izmaiņām nav nepieciešama; diennakts deva svārstās no 10 mg/kg līdz 100 mg/kg.

Karglumīnskābes jutības (atbildreakcijas) pārbaude

Pirms ilglaicīgas ārstēšanas uzsākšanas ieteicams noteikt individuālo jutību uz karglumīnskābi.

Piemēram:

- komatozam bērnam sāk ar devu 100 līdz 250 mg/kg/dienā, pārbaudot amonjaka līmeni plazmā vismaz pirms katras ievadīšanas reizes; tam vajadzētu normalizēties dažu stundu laikā pēc Carbaglu lietošanas uzsākšanas;
- pacientam ar vidēji smagu hiperamonēmiju, lieto pārbaudes devu no 100 līdz 200 mg/kg/dienā 3 dienas pēc kārtas, vienlaicīgi nodrošinot nemainīgu proteīnu uzņemšanu un pārbaudot amonjaka līmeni plazmā (pirms un vienu stundu pēc maltītes); jāizvēlas deva, kuru lietojot, saglabājas normāls amonjaka līmenis plazmā.

- Izovaleriānskābes acidēmijas, metilmalonskābes acidēmijas un propionskābes acidēmijas gadījumā

Ārstēšana jāsāk, kad pacientiem ar organisku acidēmiju ir izveidojusies hiperamonēmija. Sākotnējai dienas devai jābūt 100 mg/kg, līdz 250 mg/kg, ja nepieciešams.

Pēc tam tā individuāli jāpielāgo, lai uzturētu normālu amonjaka līmeni plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ja Carbaglu lieto pacientiem ar nieru darbības traucējumi, jāievēro piesardzība.

Devas jāpielāgo atbilstoši GFĀ.

- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 30–59 ml/min):
 - ieteicamā sākumdeva ir no 50 mg/kg/dienā līdz 125 mg/kg/dienā pacientiem, kuriem ir hiperamonēmija NAGS deficīta vai organiskas acidēmijas dēļ;
 - ilgstoši lietojot, dienas deva ir no 5 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā, un tā jāpielāgo individuāli, lai uzturētu normālu amonjaka līmeni plazmā.
- Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ ≤ 29 ml/min):
 - ieteicamā sākumdeva ir no 15 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā pacientiem, kuriem ir hiperamonēmija NAGS deficīta vai organiskas acidēmijas dēļ;
 - ilgstoši lietojot, dienas deva ir no 5 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā, un tā jāpielāgo individuāli, lai uzturētu normālu amonjaka līmeni plazmā.

Pediatriskā populācija

Carbaglu drošums un efektivitāte pediatrisko pacientu (no dzimšanas līdz 17 gadu vecumam)

ārstēšanai, kuriem ir akūta vai hroniska hiperamonēmija NAGS deficīta dēļ un akūta hiperamonēmija IVA, PA vai MMA dēļ, ir pierādīta, un atbilstoši šiem datiem devas pielāgošana jaundzimušajiem nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas TIKAI perorālai lietošanai (norīšanai vai ievadīšanai ar nazogastrālo zondi, izmantojot šļirci, ja nepieciešams).

Farmakokinētiskie dati un klīniskie novērojumi liecina, ka diennakts devu ieteicams sadalīt divās līdz četrās daļās un lietot pirms maltītes vai barošanas. Tabletes dalījums uz pusēm pieļauj ieteiktās devas piemērošanu. Atsevišķos gadījumos, pēc ārsta ieteikuma, var lietot arī ceturto daļu tabletes. Tabletes jāizšķīdina vismaz 5–10 ml ūdens un jāizdzer uzreiz vai strauji jāievada ar šļirci caur nazogastrālo zondi.

Suspensijai ir nedomāz skāba garša.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Kārglūmīnskābes lietošana barošanas ar krūti laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Terapijas pārtraudzība

Jāseko, lai plazmas amonjaka un aminoskābju līmenis atbilstu normas parametriem.

Tā kā datu skaits par kārglūmīnskābes drošumu ir ļoti ierobežots, ieteicams regulāri pārbaudīt aknu, nieru, sirds funkcionālo stāvokli un hematoloģiskos parametrus.

Uztura režīms

Pacientiem ar zemu proteīna panesamību ieteicams uzturs ar ierobežotu proteīna saturu un arginīnu saturošiem uztura bagātinātājiem.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Carbaglu deva jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Īpaši mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par karglumīnskābes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda minimālu toksicitāti uz mazuļu attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Lai gan nav zināms, vai karglumīnskābe izdalās mātes pienā cilvēkam, pētījumos ar žurkām tika konstatēta tās klātbūtne pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ karglumīnskābes lietošanas laikā barošana ar krūti ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ziņotās blakusparādības saistībā ar orgānu sistēmām, kā arī pēc biežuma ir nosauktas turpmāk. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā blakusparādības ir nosauktas smaguma pakāpes samazināšanās secībā.

- Nevēlamās blakusparādības N-acetilglutamāta sintāzes deficīta gadījumā

Izmeklējumi	<i>Retāk:</i> palielināts transamināžu līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Bieži:</i> pastiprināta svīšana <i>Nav zināms:</i> izsitumi

- Nevēlamās blakusparādības organiskas acidēmijas gadījumā

Sirds funkcijas traucējumi	<i>Retāk:</i> bradikardija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Retāk:</i> caureja, vemšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Retāk:</i> paaugstināta ķermeņa temperatūra
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Nav zināms:</i> izsitumi

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienam ar karglumīnskābi ārstētam pacientam, kuram deva tika paaugstināta līdz 750 mg/kg/dienā, radās intoksikācijas simptomi, kas raksturojami kā simpatomimētiska reakcija: tahikardija, profūza svīšana, pastiprināta bronhu sekrēcija, paaugstināta ķermeņa temperatūra un nemiers. Samazinot devu, simptomi izzuda.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: aminoskābes un to atvasinājumi; ATK kods: A16AA05

Darbības mehānisms

Karglumīnskābe ir N-acetilglutamāta, karbamilfosfāta sintēzes dabiskā aktivētāja, strukturāls analogs. Karbamilfosfāta sintēze ir urīnvielas cikla pirmais ferments.

In vitro karglumīnskābe aktivē aknu karbamilfosfāta sintēzi. Neskatoties uz to, ka karbamilfosfāta sintēzei ir mazāka saistība ar karglumīnskābi kā ar N-acetilglutamātu, *in vivo* karglumīnskābe stimulē karbamilfosfāta sintēzi un pētījumos ar žurkām daudz efektīgāk kā N-acetilglutamāts aizsargā pret amonjaka intoksikāciju. To var skaidrot šādi:

- i) mitohondriju membrānu karglumīnskābes caurlaidība ir daudz augstāka nekā N-acetilglutamāta caurlaidība;
- ii) karglumīnskābei ir augstāka rezistence pret citosolā esošās aminoacilāzes hidrolīzi nekā N-acetilglutamātam.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ir veikti pētījumi ar žurkām, eksperimentāli radot apstākļus, kas paaugstina amonjaka līmeni (badošanās, bezproteīna vai augsta proteīnu satura barība). Izrādījās, ka karglumīnskābe samazināja amonjaka līmeni asinīs un paaugstināja urīnvielas līmeni asinīs un urīnā, turpretim karbamilfosfāta sintēzes aktivētāju daudzums aknās ievērojami paaugstinājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacientiem ar N-acetilglutamāta sintēzes deficītu, karglumīnskābe ātri normalizēja amonjaka līmeni plazmā, parasti 24 stundu laikā. Ja ārstēšanu uzsāka pirms neatgriezenisku smadzeņu bojājumu izveidošanās, pacientu augšanas process un psihomotorā attīstība noritēja pilnīgi normāli.

Pacientiem ar organisku acidēmiju (jaundzimušajiem un ne tikai jaundzimušajiem) ārstēšana ar karglumīnskābi izraisīja strauju amonjaka līmeņa pazemināšanos plazmā, samazinot neiroloģisku komplikāciju risku.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Karglumīnskābes farmakokinētiskā iedarbība tika pētīta veseliem brīvprātīgiem vīriešiem, izmantojot radioaktīvi iezīmētu produktu un neiezīmētas produktu.

Uzsūkšanās

Uzskata, ka, saņemot perorāli vienreizēju karglumīnskābes devu 100 mg/kg ķermeņa svara, uzsūcas apmēram 30% karglumīnskābes. 12 brīvprātīgajiem, saņemot šādas devas Carbaglu tabletes, maksimālā plazmas koncentrācija 2,6 µg/ml (vidēji; robežās no 1,8 līdz 4,8) tika sasniegta pēc 3 stundām (vidēji; robežās no 2 līdz 4 stundām).

Izkliede

Karglumīnskābes plazmas eliminācijas liknei ir divas fāzes – ātrai fāzei, kas ir 12 pirmās stundas pēc zāļu devas ieņemšanas, seko lēnā fāze (beigu pusperiods līdz 28 stundām).

Difūzija eritrocītos nenotiek. Karglumīnskābes saistīšanās ar proteīniem nav noteikta.

Biotransformācija

Daļa karglumīniskābes metabolizējas. Domājams, ka atkarībā no aktivitātes, tās sadalīšanās procesā sākotnēji piedalās zarnu baktēriju flora, tādējādi veicinot dažāda līmeņa metabolismu molekulās. Viens no identificētajiem metabolītiem fekālijās ir glutamīnskābe. Metabolītu maksimālo koncentrāciju plazmā noteica pēc 36–48 stundām, ar ļoti lēnu tās samazināšanos (pusperiods ap 100 stundām).

Karglumīniskābes metabolisma galaprodukts ir oglekļa dioksīds, kas eliminējas caur plaušām.

Eliminācija

Saņemot perorāli vienreizēju karglumīniskābes devu 100 mg/kg ķermeņa svara, 9% devas neizmainītā veidā izdalījās ar urīnu un līdz 60% ar fekālijām.

Visu vecuma grupu pacientiem, no jaundzimušiem līdz pusaudžiem, kurus ārstēja ar dažādām diennakts devām (7–122 mg/kg/dienā), noteica karglumīniskābes līmeni plazmā. Pat jaundzimušiem bērniem tas atbilda veselu pieaugušu cilvēku rādītājiem. Neatkarīgi no diennakts devas, rādītāji lēni samazinājās 15 stundu laikā līdz apmēram 100 ng/ml līmenim.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Karglumīniskābes farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem salīdzināja ar pacientiem ar normālu nieru darbību pēc Carbaglu 40 mg/kg vai 80 mg/kg vienas devas iekšķīgas lietošanas. Karglumīniskābes C_{max} un AUC_{0-T} ir apkopota nākamajā tabulā. AUC_{0-T} ģeometriskā vidējā lieluma attiecība (90% TI) pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem attiecībā pret atbilstīgiem kontroles grupas pacientiem ar normālu nieru darbību bija attiecīgi aptuveni 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) un 6,9 (4,79; 9,96). Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nieru klīrenss (CL_r) samazinājās attiecīgi 0,79, 0,53 un 0,15 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Tiek uzskatīts, ka karglumīniskābes FK izmaiņas nieru darbības traucējumu gadījumā ir klīniski nozīmīgas, un pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama devas pielāgošana [skatīt 4.2. apakšpunktu “Devas un lietošanas veids”].

Karglumīniskābes vidējā ($\pm$ SN) C_{max} un AUC_{0-T} pēc Carbaglu 80 mg/kg vai 40 mg/kg vienas devas iekšķīgas lietošanas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un atbilstīgiem kontroles grupas pacientiem ar normālu nieru darbību

PK parametri	Normāla darbība (1a) N = 8	Viegli traucējumi N = 7	Vidēji smagi traucējumi N = 6	Normāla darbība (1b) N = 8	Smagi traucējumi 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. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģiskie pētījumi parāda, ka Carbaglu 250, 500, 1000 mg/kg perorāla lietošana statistiski ticami neietekmē elpošanas sistēmu, centrālo nervu sistēmu un sirds-asinsvadu sistēmu.

Genotoksicitātes testi *in vitro* (Ames tests, cilvēka limfocītu metafāzes analīze) un *in vivo* (mikronukleārie testi žurkām) neliecina par ievērojamu Carbaglu mutagenitāti.

Vienreizēja karglumīniskābes deva perorāli līdz 2800 mg/kg un intravenozi līdz 239 mg/kg žurkām neizraisīja nāvi vai citu patoloģisku klīnisku simptomātiku. Ievadot karglumīnskābi 18 dienas perorāli jaundzimušām žurkām un 26 dienas žurku mazuliem, lietojot devu 500 mg/kg/dienā, nekādu ietekmi nenovēroja – *No Observed Effect Level (NOEL)*, un, lietojot devu 1000 mg/kg/dienā, nekādu nevēlamu ietekmi nenovēroja – *No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)*.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz vīriešu vai sieviešu auglību. Pētījumos ar žurkām un trušiem netika gūti pierādījumi par embriotoksicitāti, fetotoksicitāti vai teratogenitāti līdz mātītei toksiskām devām, kas salīdzinājumā ar cilvēkiem žurkām ir piecdesmit reižu augstāka un trušiem septiņas reizes augstāka iedarbība. Pētījumi ar žurkām parādīja, ka karglumīnskābe izdalās pienā un, kaut arī mazuļu attīstības parametrus tas neietekmēja, bija vērojama ietekme uz mazuļu svaru/svara pieaugumu zīdītiem mazuļiem no mātītes, kas saņēma devu 500 mg/kg/dienā, un lielāka mirstība zīdītiem mazuļiem no mātītes, kas saņēma 2000 mg/kg/dienā — devu, kas bija mātītei toksiska. Sistēmiskā iedarbība uz dzīvnieku reproduktīvo sistēmu, saņemot devu 500 un 2000 mg/kg/dienā, bija divdesmit piecas reizes un septiņdesmit reizes lielāka salīdzinājumā ar paredzamo iedarbību cilvēkam.

Pētījumi par karglumīnskābes kancerogenitāti nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija laurilsulfāts
Hipromeloze
Nātrija kroskarmeloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija stearilfumarāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

36 mēneši
Pēc tablešu konteinera pirmās atvēršanas: 3 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C temperatūrā)

Pēc tablešu konteinera pirmās atvēršanas:
Neatdzesēt.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5, 15 vai 60 tabletes blīvā polietilēna konteinerā ar bērniem drošu polipropilēna vāciņu un desikantu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/246/001 (15 disperģējamās tabletes)
EU/1/02/246/002 (60 disperģējamās tabletes)
EU/1/02/246/003 (5 disperģējamās tabletes)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2003. gada 24. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 20. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA IEPAKOJUMA UN TABLEŠU KONTEINERA MARKĒJUMA TEKSTS X 5 TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Carbaglu 200 mg disperģējamās tabletes.
carglumic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 disperģējamās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

TIKAI perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzlabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.
Atvērts:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Pēc tablešu konteinera pirmās atvēršanas: neatdzēsēt, uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/246/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Carbaglu 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ KARTONA IEPAKOJUMA UN TABLEŠU KONTEINERA MARKĒJUMA TEKSTS
X 15 TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Carbaglu 200 mg disperģējamās tabletes.
carglumic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

15 disperģējamās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

TIKAI perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzlabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.
Atvērts:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Pēc tablešu konteinera pirmās atvēršanas: neatdzēsēt, uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/246/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Carbaglu 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ KARTONA IEPAKOJUMA UN TABLEŠU KONTEINERA MARKĒJUMA TEKSTS
X 60 TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Carbaglu 200 mg disperģējamās tabletes.
carglumic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 disperģējamās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

TIKAI perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzlabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.
Atvērts:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Pēc tablešu konteinera pirmās atvēršanas: neatdzesēt, uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/246/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Carbaglu 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Carbaglu 200 mg disperģējamās tabletes *carglumic acid*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Carbaglu un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Carbaglu lietošanas
3. Kā lietot Carbaglu
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Carbaglu
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Carbaglu un kādam nolūkam to lieto

Carbaglu var palīdzēt novērst pārkāugstu amonjaka līmeni plazmā (paaugstināts amonjaka līmenis asinīs). Amonjaks ir īpaši toksisks galvas smadzenēm, un smagos gadījumos tas izraisa samaņas traucējumus un komu.

Pārkāugsts amonjaka līmenis plazmā (hiperamonēmija) var rasties:

- ja organismā netiek sintezēts īpašais aknu enzīms N-acetilglutamāta sintāze. Pacientiem ar šo reto slimību nenotiek liekā slāpekļa, kas rodas organismā pēc proteīnu lietošanas uzturā, izvadīšana.

Ar šo slimību pacients slimo visu mūžu, tādēļ šī ārstēšana ir nepieciešama visu mūžu.

- ja pacientam ir izovaleriānskābes acidēmija, metilmalonskābes acidēmija vai propionskābes acidēmija. Pacientiem, kuriem ir kāds no šiem traucējumiem, ārstēšana nepieciešama hiperamonēmijas krīzes laikā.

2. Kas Jums jāzina pirms Carbaglu lietošanas

Nelietojiet Carbaglu šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret karglumīnskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) Carbaglu sastāvdaļu. Nelietot Carbaglu bērna barošanas ar krūti laikā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Carbaglu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Carbaglu drīkst lietot tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze metabolisma traucējumu ārstēšanā.

Uzsākot ilglaicīgu ārstēšanu, ārsts novērtēs Jūsu individuālo jutību uz karglumīnskābi. Devu nosaka individuāli, lai saglabātu normālu amonjaka līmeni plazmā.

Ārsts var parakstīt Jums lietot papildu arginīnu vai noteikt ierobežotu proteīnu lietošanu uzturā.

Lai novērotu Jūsu stāvokli un ārstēšanas rezultātus, ārsts var nozīmēt regulārus aknu, nieru, sirds un asins izmeklējumus.

Citas zāles un Carbaglu

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Carbaglu kopā ar uzturu un ēdienu

Carbaglu jālieto pirms ēdienreizēm vai barošanas. Tabletes jādisperģē vismaz 5 līdz 10 ml ūdens un uzreiz jāizlieto. Suspensijai ir mazliet skābena garša.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Carbaglu ietekme uz grūtniecību un nedzimušu bērnu nav zināma.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav veikti pētījumi par karglumīnskābes izdalīšanos mātes pienā sievietēm. Tomēr, tā kā karglumīnskābe tika konstatēta pienā pētījumos ar žurkām, ar potenciālu toksisku ietekmi uz to zīdītajiem mazuliem, Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Carbaglu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināma ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Carbaglu

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva:

sākuma diennakts deva parasti ir 100 mg uz kilogramu ķermeņa svara līdz maksimāli 250 mg uz kilogramu ķermeņa svara (piemēram, ja Jūsu svars ir 10 kg, Jums jālieto 1 grams jeb 5 tabletes dienā), pacientiem, kam ir N-acetilglutamāta sintāzes deficīts, lietojot zāles ilglaicīgi, diennakts deva parasti svārstās no 10 mg līdz 100 mg uz kilogramu ķermeņa svara.

Ārsts noteiks Jums piemērotu devu, lai saglabātu normālu amonjaka līmeni asinīs.

Carbaglu drīkst ievadīt TIKAI caur muti vai caur barošanas zondi kuņģī (izmantojot šļirci, ja nepieciešams).

Ja pacientam iestājusies hiperamonēmiskā koma, Carbaglu strauji jāievada ar šļirci caur zondi, kas ievadīta pacienta barošanai.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, pastāstiet par to ārstam. Dienas deva Jums ir jāsamazina.

Ja esat lietojis Carbaglu vairāk nekā noteikts

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Carbaglu

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Carbaglu

Nepārtrauciet Carbaglu lietošanu, neinformējot par to ārstu.

Ja Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par šādām blakusparādībām: ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem), retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem), reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem), ļoti reti (var skart ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- *Bieži*: pastiprināta svīšana
- *Retāk*: bradikardija (palēnināta sirdsdarbība), caureja, drudzis, palielināts transamināžu līmenis, vemšana
- *Nav zināms*: izsitumi

Ja novērojat blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Carbaglu

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz tablešu konteinera pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Pēc konteinera pirmās atvēršanas: neatdzesēt, uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

Atzīmēt uz tablešu konteinera tā atvēršanas datumu. Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Carbaglu satur

- Aktīvā viela ir karglumīnskābe. Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, nātrijs laurilsulfāts, hipromeloze, nātrijs kroskarmeloze, koloidālais bezūdens silīcijs dioksīds, nātrijs stearilfumarāts.

Carbaglu ārējais izskats un iepakojums

Carbaglu 200 mg tabletes ir iegarenas formas tabletes ar 4 iespaidumiem un 3 dalījuma atzīmēm vienā pusē.

Carbaglu ir pieejams plastmasas iepakojumā pa 5, 15 un 60 tabletēm, kas ir noslēgts ar bērniem drošu vāciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francija
Tel.: + 33 1 4773 6458
Fakss: + 33 1 4900 1800

Ražotājs

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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
Rootsi

Norge

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

Ελλάδα

Österreich

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.