

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Carbaglu 200 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 200 mg karglumske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzibilne tablete

Tablete so bele in podolgovate, s tremi oznakami vrednosti in vgravirane na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Carbaglu je indicirano za zdravljenje

- hiperamoniemije, ki je posledica primarnega pomanjkanja N-acetilglutamat-sintaze;
- hiperamoniemije zaradi izovalerične acidemije;
- hiperamoniemije zaradi metilmalonične acidemije;
- hiperamoniemije zaradi propionske acidemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Carbaglu se sme uvesti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem presnovnih bolezni.

Odmerjanje:

- Pri pomanjkanju N-acetilglutamat-sintaze:

Klinične izkušnje kažejo, da se zdravljenje lahko začne že prvi dan po rojstvu.

Začetni dnevni odmerek mora znašati 100 mg/kg, po potrebi pa do 250 mg/kg.

Za vzdrževanje normalne ravni amoniaka v plazmi je treba nato odmerek individualno prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Pod pogojem, da je doseženo ustrezno obvladovanje presnove, dolgoročno ni nujno povečevati odmerka glede na telesno maso; dnevni odmerki znašajo od 10 mg/kg do 100 mg/kg.

Test odgovora na kargluminsko kislino

Pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja je priporočljivo individualno testiranje odgovora na kargluminsko kislino. Primeri:

- Pri komatoznih otrocih je treba začeti z odmerkom 100 do 250 mg/kg/dan in preverjati koncentracijo amoniaka v plazmi vsaj pred vsako aplikacijo; vrednosti bi se morale normalizirati nekaj ur po uvedbi zdravljenja z zdravilom Carbaglu.
- Bolnik z zmerno hiperamoniemijo naj tri dni prejema poskusni odmerek od 100 do 200 mg/kg/dan ob stalnem vnosu proteinov; preverjanje koncentracij amoniaka v plazmi se ponavlja (pred jedjo in 1 uro po jedi); za vzdrževanje normalnih ravni amoniaka v plazmi se odmerek ustrezno prilagaja.

- Pri izovalerični acidaemiji, metilmalonične acidaemiji in propionske acidaemiji: Zdravljenje je treba uvesti po hiperamonemiji pri bolnikih z organsko acidemijo. Začetni dnevni odmerek naj bo 100 mg/kg pa do 250 mg/kg, če je potrebno. Nato ga je treba individualno prilagoditi tako, da se vzdržujejo normalne ravni amonijaka v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic:

Pri dajanju zdravila Carbaglu bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost. Odmerek je treba prilagoditi glede na GFR.

- Bolniki z zmerno okvaro ledvic (GFR 30–59 ml/min)
 - priporočeni začetni odmerek je 50 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan pri bolnikih s hiperamonemijo zaradi pomanjkanja NAGS ali organske acidemije,
 - pri dolgotrajni uporabi je dnevni odmerek od 5 mg/kg/dan do 50 mg/kg/dan in ga je treba individualno prilagoditi, da se ohrani normalna raven amoniaka v plazmi.
- Bolniki s hudo okvaro ledvic (GFR $\leq$ 29 ml/min)
 - priporočeni začetni odmerek je 15 mg/kg/dan do 40 mg/kg/dan pri bolnikih s hiperamonemijo zaradi pomanjkanja NAGS ali organske acidemije,
 - pri dolgotrajni uporabi je dnevni odmerek od 2 mg/kg/dan do 20 mg/kg/dan in ga je treba individualno prilagoditi, da se ohrani normalna raven amoniaka v plazmi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Carbaglu za zdravljenje pediatričnih bolnikov (od rojstva do 17. leta starosti) z akutno ali kronično hiperamonemijo zaradi pomanjkanja NAGS in akutno hiperamonemijo zaradi IVA, PA ali MMA sta bili ugotovljeni in na podlagi teh podatkov velja, da prilagoditev odmerjanja pri novorojenčkih ni potrebna.

Način uporabe:

To zdravilo je SAMO za peroralno uporabo (zaužitje ali prek nazogastrične sonde, po potrebi z brizgo).

Ob upoštevanju farmakokinetičnih podatkov in kliničnih izkušenj je priporočljivo skupni dnevni odmerek razdeliti v dva do štiri odmerke, ki se jih daje pred jedjo oz. hranjenjem. Z razpolavljanjem tablet se običajno da doseči zahtevano prilagoditev odmerka. Včasih se za prilagajanje odmerjanja po zdravnikovih navodilih lahko uporablja tudi deljenje tablet na četrtine. Tablete je treba dispergirati v najmanj 5–10 ml vode in takoj zaužiti, ali aplicirati s hitrim vbrizganjem skozi nazogastrično sondo.

Suspenzija ima rahlo kiselkast okus.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje je med uporabo kargluminske kisline kontraindicirano (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje zdravljenja

Plazemske vrednosti amoniaka in aminokislin je treba ohranjati v mejah normalnih vrednosti. Ker je na razpolago zelo malo podatkov o varnosti kargluminske kisline, je priporočljivo sistematično preverjati delovanje jeter, ledvic in srca ter hematološke parametre.

Uravnavanje s prehrano

Pri slabem prenašanju proteinov je lahko umestno omejevanje vnosa proteinov in dodajanje arginina.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek zdravila Carbaglu zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli..

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za kargluminsko kislino ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Raziskave na živalih so razkrile minimalno toksičnost za razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Čeprav ni znano, ali se kargluminska kislina izloča v materinem mleku, so dokazali njeno prisotnost v mleku doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Zato je dojenje med uporabo kargluminske kisline kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso raziskovali.

4.8 Neželeni učinki

Neželene reakcije, o katerih so poročali, so navedene spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

- Neželeni učinki pri pomanjkanju N-acetilglutamat-sintaze

Preiskave	<i>občasni</i> : zvišane transaminaze
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti</i> : zvečano znojenje <i>neznana</i> : izpuščaj

- Neželeni učinki pri organski acidaemiji

Srčne bolezni	<i>občasni</i> : bradikardija
Bolezni prebavil	<i>občasni</i> : diareja, bruhanje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>občasni</i> : pireksija
Bolezni kože in podkožja	<i>neznana</i> : izpuščaj

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri enem bolniku, zdravljene s kargluminso kislino, kjer se je odmerek povečal do 750 mg/kg/dan, so se pojavili znaki zastrupitve, ki so značilni za simpatomimetično reakcijo: tahikardija, močno znojenje, povečano izločanje bronhialne sluzi, povišana telesna temperatura in nemir. Ti znaki so po zmanjšanju odmerka izginili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: aminokisline in njihovi derivati; oznaka ATC: A16AA05

Mehanizem delovanja

Karglumininska kislina je strukturni analog N-acetilglutamata, ki je naravni vzpodbujevalec karbamoilfosfat-sintetaze, prvega encima ciklusa sečnine

Raziskave *in vitro* so pokazale, da karglumininska kislina aktivira karbamoilfosfat-sintetazo v jetrih. Kljub temu, da ima karbamoilfosfat-sintetaza nižjo afiniteto za kargluminso kislino kot za N-acetilglutamat, so raziskave *in vivo* na podganah pokazale, da karglumininska kislina stimulira karbamoilfosfat-sintetazo in v primerjavi z N-acetilglutatom veliko bolj učinkovito ščiti pred zastrupitvijo z amoniakom. To se da razložiti z naslednjimi ugotovitvami:

- i) Mitohondrijska membrana je bolj propustna za kargluminso kislino kot za N-acetilglutamat.
- ii) Karglumininska kislina je v primerjavi z N-acetilglutatom bolj odporna na hidrolizo z aminoacilazo v citosolu.

Farmakodinamični učinki

V drugih raziskavah na podganah, ki so jih izvajali pod različnimi eksperimentalnimi pogoji, so dobili povečano raven amoniaka (stradanje, dieta brez proteina ali visoko-proteinska dieta). Izkazalo se je, da karglumininska kislina znižuje raven amoniaka v krvi in zvišuje koncentracije sečnine v krvi in urinu, medtem ko je bila prisotnost aktivatorjev karbamoilfosfat-sintetaze v jetrih značilno višja.

Klinična učinkovitost in varnost

Ugotovili so, da pri bolnikih s pomanjkanjem N-acetilglutamat-sintaze karglumininska kislina povzroči hitro normalizacijo ravni amoniaka v plazmi, običajno že v 24 urah. Če se je zdravljenje začelo, še preden je prišlo do trajnih poškodb možganov, so pri bolnikih opazili normalno rast in psihomotorični razvoj.

Pri bolnikih z organsko acidemijo (novorojenčki in ne-novorojenčki) je zdravljenje s kargluminso kislino povzročilo hitro zmanjšanje ravni amonijaka v plazmi ter zmanjšalo tveganje za nevrološke zaplete.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko karglumininske kisline so proučevali pri zdravih prostovoljcih moškega spola tako z radioaktivno označenim kot z neoznačenim zdravilom.

Absorpcija

Ocenjujejo, da se po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg/kg telesne teže absorbira približno 30 % karglumininske kisline. Pri tej velikosti odmerka je koncentracija v plazmi pri 12 prostovoljcih, ki so prejeli zdravilo Carbaglu, dosegla vrh pri 2,6 µg/ml (mediana; območje 1,8-4,8) po 3 urah (mediana; območje 2-4).

Porazdelitev

Krivulja eliminacije kargluminske kisline iz plazme je bifazična s hitro fazo v prvih 12 urah po uporabi, sledi pa ji počasna faza (terminalni razpolovni čas do 28 ur). Zdravilo ne difundira v eritrocite. Vezave na beljakovine niso ugotavljali.

Biotransformacija

Nekaj kargluminske kisline se presnovi. Domnevajo, da črevesna bakterijska flora lahko odvisno od svoje aktivnosti prispeva k začetku procesa degradacije in s tem povzroči spremenljivost obsega presnove molekule. Presnovek, ki so ga identificirali v blatu, je glutaminska kislina. V plazmi lahko najdemo presnovke, katerih koncentracija je najvišja pri 36-48 urah, nato pa se zelo počasi znižuje (razpolovni čas okrog 100 ur).

Končni produkt presnove kargluminske kisline je ogljikov dioksid, ki se odstranjuje skozi pljuča.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg/kg telesne teže se 9 % odmerka izloči v nespremenjeni obliki v urinu, do 60 % pa v blatu.

Koncentracije kargluminske kisline v plazmi so merili pri bolnikih vseh starostnih skupin, od novorojenčkov do mladostnikov, ki so jih zdravili z različnimi dnevnimi odmerki (7 – 122 mg/kg/dan). Njihove vrednosti so bile celo pri novorojenčkih primerljive s tistimi, ki so jih izmerili pri zdravih odraslih. Ne glede na višino dnevnega odmerka so se vrednosti v 15 urah počasi znižale na raven okrog 100 ng/ml.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokinetiko kargluminske kisline pri osebah z okvaro ledvic so primerjali s farmakokinetiko pri osebah z normalnim delovanjem ledvic po peroralni uporabi enkratnega odmerka zdravila Carbaglu 40 mg/kg ali 80 mg/kg. C_{max} in AUC_{0-T} kargluminske kisline sta povzeta v spodnji preglednici. Geometrično povprečno razmerje (90-% IZ) AUC_{0-T} glede na AUC_{0-T} pri primerljivih kontrolnih preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic je bilo pri preiskovancih z blago okvaro ledvic približno 1,8 (1,34; 2,47), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic približno 2,8 (2,17; 3,65) oziroma pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približno 6,9 (4,79; 9,96). Ledvični očistek (CL_r) se je v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic pri preiskovancih z blago okvaro ledvic zmanjšal za 0,79-krat, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic 0,53-krat in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 0,15-krat. Velja, da so farmakokinetične spremembe kargluminske kisline, ki spremljajo okvaro ledvičnega delovanja, klinično pomembne, zato bi bila pri osebah z zmerno in hudo okvaro ledvic upravičena prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

Srednja vrednost (± SD) C_{max} in AUC_{0-T} kargluminske kisline po enkratnem peroralnem odmerku Carbaglu 80 mg/kg ali 40 mg/kg pri osebah z okvaro ledvic in primerljivih kontrolnih osebah z normalnim delovanjem ledvic

FK parametri	Normalno delovanje (1a) N = 8	Blaga okvara N = 7	Zmerna okvara N = 6	Normalno delovanje (1b) N = 8	Huda okvara 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 Predklinični podatki o varnosti

V študijah farmakološke varnosti niso ugotovili, da bi zdravilo Carbaglu v peroralnih odmerkih po 250, 500 in 1.000 mg/kg imel statistično pomembne učinke na dihala, osrednji živčni sistem in srčno-žilni sistem.

S serijo genotoksičnih testov *in vitro* (Amesov test, analiza metafaze humanih limfocitov) kot tudi *in vivo* (mikrojedrni test pri podganah) niso ugotovili, da bi zdravilo Carbaglu imel pomembne mutagene učinke.

Kargluminska kislina v enkratnih odmerkih do 2.800 mg/kg peroralno in 239 mg/kg intravensko pri odraslih podganah ni povzročila smrtnosti ali nenormalnih kliničnih znakov. Pri novorojenih podganah, ki so prejemale kargluminsko kislino 18 dni po oralni sondi, kot tudi pri mladih podganah, ki so prejemale kargluminsko kislino dnevno skozi 26 tednov, je bila meja ravni brez opaznih učinkov (NOEL – No Observed Effect Level) pri 500 mg/kg/dan, meja brez opaznih neželenih učinkov (NOAEL – No Adverse Effect Level) pa pri 1.000 mg/kg/dan.

Opazili niso nikakršnih neugodnih učinkov na plodnost pri moških ali ženskah. Pri podganah in kuncih niso našli nobenih znakov embriotoksičnosti, fetotoksičnosti ali teratogenosti vse do odmerkov, toksičnih za mater, kar je pomenilo pri podganah petdesetkrat, pri kuncih pa sedemkrat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh. Kargluminska kislina se izloča v mleku doječih podgan in čeprav razvojni parametri niso bili prizadeti, sta se pokazala manjši vpliv na telesno težo / naraščanje telesne teže mladičev, ki so jih dojile samice, ki so prejemale 500 mg/kg/dan, in večja smrtnost mladičev samic, tretiranih z odmerkom 2000 mg/kg/dan, kar je odmerek, ki je povzročil toksičnost za mater. Sistemska izpostavljenost mater pri odmerkih 500 oziroma 2000 mg/kg/dan je bila petindvajsetkrat oziroma sedemdesetkrat večja od pričakovane izpostavljenosti ljudi.

Raziskav kancerogenosti v zvezi s kargluminsko kislino niso izvajali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat
hipromeloza
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev
Po prvem odprtju vsebnika s tabletami: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po prvem odprtju vsebnika s tabletami:

Ne shranjujte v hladilniku.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30 °C.

Vsebnik mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik iz polietilena visoke gostote s 5, 15 ali 60 tabletami, zaprt z za otroke varnim polipropilenskim pokrovčkom s sušilnim sredstvom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/02/246/001 (15 disperzibilnih tablet)

EU/1/02/246/002 (60 disperzibilnih tablet)

EU/1/02/246/003 (5 disperzibilnih tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prveodobritve: 24. januar 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 20. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA IN NALEPKA NA VSEBNIKU ZA TABLETE X 5
TABLET****1. IME ZDRAVILA**

Carbaglu 200 mg disperzibilne tablete
kargluminska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 200 mg kargluminske kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

5 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

SAMO za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

UPORABNO DO: {MM/LLLL}
Zavržite 3 mesece po prvem odprtju.
Odrpno dne:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Po prvem odprtju vsebnika s tabletami: Ne shranjujte v hladilniku in pri temperaturi nad 30 °C.
Vsebnik mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/246/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {števila}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Carbaglu 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA IN NALEPKA NA VSEBNIKU ZA TABLETE X 15
TABLET****1. IME ZDRAVILA**

Carbaglu 200 mg disperzibilne tablete
kargluminska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 200 mg kargluminske kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

15 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

SAMO za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

UPORABNO DO: {MM/LLLL}
Zavržite 3 mesece po prvem odprtju.
Odprto dne:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po prvem odprtju vsebnika s tabletami: Ne shranjujte v hladilniku in pri temperaturi nad 30 °C.
Vsebnik mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/246/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska {število}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Carbaglu 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA IN NALEPKA NA VSEBNIKU ZA TABLETE X 60
TABLET****1. IME ZDRAVILA**

Carbaglu 200 mg disperzibilne tablete
kargluminska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 200 mg kargluminske kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

SAMO za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

UPORABNO DO: {MM/LLLL}
Zavržite 3 mesece po prvem odprtju.
Odrpno dne:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po prvem odprtju vsebnika s tabletami: Ne shranjujte v hladilniku in pri temperaturi nad 30 °C.
Vsebnik mora biti tesno zaprt zaradi zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/246/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska {število}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Carbaglu 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Carbaglu 200 mg disperzibilne tablete kargluminska kislina

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Carbaglu in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Carbaglu
3. Kako jemati zdravilo Carbaglu
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Carbaglu
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Carbaglu in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Carbaglu lahko pomaga zniževati prvisoke ravni amonijaka v plazmi (povišana raven amoniaka v krvi). Amonijak je še posebej toksičen za možgane in lahko v hudih primerih privede do izgube zavesti in kome.

Hiperamoniemija lahko nastane zaradi

- pomanjkanja določenega jetrnega encima, N-acetilglutamat-sintaze. Bolniki s to redko boleznijo ne morejo izločati odpadnega dušika, ki se kopiči po zaužitju proteinov.

To nepravilnost ima prizadeti bolnik vse življenje, zato je potrebno doživljenjsko zdravljenje.

- izovalerične acidemije, metilmalonične acidemije ali propionske acidemije. Bolnike, ki imajo katero od teh bolezni, je treba med hiperamoniemično krizo zdraviti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Carbaglu

Ne jemljite zdravila Carbaglu

če ste alergični na kargluminsko kislino ali katero koli sestavino zdravila Carbaglu (navedeno v poglavju 6).

Ne jemljite zdravila Carbaglu med dojenjem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Carbaglu se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenje z zdravilom Carbaglu se sme uvesti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem presnovnih bolezni.

Pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja bo zdravnik ocenil, kakšen je vaš individualni odgovor na kargluminsko kislino.

Za vzdrževanje normalne ravni amoniaka v plazmi je treba odmerek individualno prilagajati.

Zdravnik vam lahko predpiše dodatek arginina ali omeji vnos proteinov.

Zdravnik vam bo mogoče redno pregledoval jetra, ledvici, srce in kri, da bo spremljal vaše zdravstveno stanje in vaše zdravljenje.

Druga zdravila in zdravilo Carbaglu

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravilo Carbaglu skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Carbaglu morate jemati peroralno pred obrokom hrane ali hranjenjem.

Tablete je treba razpršiti v najmanj 5 do 10 ml vode in jih nato takoj zaužiti. Suspenzija je kiselkastega okusa.

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Carbaglu na nosečnost in na nerojenega otroka niso znani.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Izločanja karglumske kisline v materino mleko pri ženskah niso proučevali. Vendar ne smete dojiti svojega otroka, če jemljete zdravilo Carbaglu, ker so v mleku doječih podgan dokazali kargluminsko kislino, ki ima lahko toksične učinke za njihove dojene mladiče.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ni znan.

3. Kako jemati zdravilo Carbaglu

Pri jemanju zdravila Carbaglu natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek:

Začetni dnevni odmerek je običajno 100 mg na kilogram telesne mase, do maksimalno 250 mg na kilogram telesne mase (na primer, če tehtate 10 kg, vzemite 1 g na dan, kar je 5 tablet).

Za bolnike, ki imajo pomanjkanje N-acetilglutamat-sintaze, se ob dolgotrajnem zdravljenju dnevni odmerek običajno giblje med 10 mg do 100 mg na kilogram telesne mase.

Vaš zdravnik bo določil odmerek, ki je za vas primeren za vzdrževanje normalne ravni amoniaka v krvi.

Zdravilo Carbaglu se sme dajati SAMO peroralno ali prek cevke za hranjenje v želodec (po potrebi z brizgo).

Kadar je bolnik v hiperamonemični komi, se zdravilo Carbaglu daje z naglim izbrizgom iz brizge skozi vstavljeno cevko, po kateri vas hranijo.

Če imate okvaro ledvic, o tem obvestite svojega zdravnika. Dnevni odmerek je treba zmanjšati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Carbaglu, kot bi smeli

Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Carbaglu

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Carbaglu

Ne prenehajte jemati zdravila Carbaglu, če niste obvestili svojega zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih: zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov), občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- *pogosti*: zvečano znojenje
- *občasni*: bradikardija (zmanjšana srčna frekvenca), driska, povišana telesna temperatura, zvišane transaminaze, bruhanje
- *neznana*: izpuščaj

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Carbaglu

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku s tabletami poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po prvem odprtju vsebnika: Ne shranjujte v hladilniku in pri temperaturi nad 30 °C.

Vsebnik mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Na vsebnik s tabletami napišite datum, kdaj ste ga prvič odprli. Zavržite 3 mesece po prvem odpiranju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Carbaglu

- Učinkovina je kargluminska kislina. Ena tableta vsebuje 200 mg kargluminske kisline.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, hipromeloza, natrijeva kroskarmeloza, brezvodni koloidni silikagel, natrijev stearilfumarat.

Izgled zdravila Carbaglu in vsebina pakiranja

Zdravilo Carbaglu 200 mg tablete ima obliko ploščice s 4 luknjami na eni strani in 3 prelomnimi oznakami na strani.

Zdravilo Carbaglu je na voljo v plastičnih vsebnikih s po 5, 15 in 60 tabletami, ki so zaprti z za otroke varnim pokrovčkom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Recordati Hellas

Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

France

Ísland

Recordati AB.

Simi: +46 8 545 80 230

Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl

Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francja

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL

Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.

Puh/Tel : +46 8 545 80 230

Sverige

Sverige

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.