

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carbaglu 200 mg rozpustné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje acidum carginicum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Rozpustná tableta

Tablety jsou bílé a podlouhlé se třemi dělicími rýhami, a s vyrytými symboly na jedné straně.

Tabletu lze dělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Carbaglu je indikován k léčbě

- hyperamonémie způsobené primárním deficitem syntázy N-acetylglutamátu
- hyperamonémie způsobené izovalerovou acidémií
- hyperamonémie způsobené metylmalonovou acidémií
- hyperamonémie způsobené propionovou acidémií

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Carbaglu má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě metabolických poruch.

Dávkování:

- K léčbě deficitu syntázy N-acetylglutamátu

Podle klinických zkušeností může být léčba zahájena již první den života.

Úvodní denní dávka je 100 mg/kg, která může být v případě potřeby zvýšena až na 250 mg/kg.

Dále se dávka upravuje individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku (viz bod 4.4).

Při dlouhodobé léčbě není zapotřebí po dosažení přiměřené metabolické kontroly zvyšovat dávku podle tělesné váhy. Denní dávky se pohybují v rozmezí od 10 mg/kg do 100 mg/kg.

Test reakce na léčbu kyselinou karginovou

Před zahájením dlouhodobé léčby se doporučuje otestovat individuální odpověď na kyselinu karginovou. Např.:

- u komatózního dítěte při zahajovací dávce od 100 do 250 mg/kg/den a při měření koncentrací amoniaku v plazmě minimálně před každým podáním léku, by se měly koncentrace amoniaku znormálovat během několika hodin po zahájení léčby přípravkem Carbaglu .
- u pacienta s mírnou hyperamonémií se podává po 3 dny testovací dávka od 100 do 200 mg/kg/den při konstantním příjmu bílkovin a provádějí se opakovaná vyšetření koncentrace amoniaku v plazmě (před jídlem a za 1 hodinu po jídle). Dávka se upraví tak, aby byly udrženy normální plazmatické hladiny amoniaku.

- K léčbě izovalerové acidémie (IVA), metylmalonové acidémie (MMA) a propionové acidémie (PA):

Léčba u pacientů s organickou acidémií má být zahájena ihned po diagnóze hyperamonémie. Úvodní denní dávka je 100mg/kg, která může být v případě potřeby zvýšena až na 250 mg/kg. Dále se dávka upravuje individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin:

Při podávání přípravku Carbaglu pacientům s poruchou funkce ledvin je třeba postupovat opatrně. Vyžaduje se úprava dávkování podle glomerulární filtrace (GFR).

- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30-59 ml/min):
 - doporučená úvodní dávka je 50 mg/kg/den až 125 mg/kg/den pro pacienty s přítomnou hyperamonémií v důsledku deficitu syntézy N-acetylglutamátu (NAGS) nebo organické acidémie;
 - při dlouhodobém používání bude denní dávka v rozsahu 5 mg/kg/den až 50 mg/kg/den a upravuje se individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku.
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≤ 29 ml/min):
 - doporučená úvodní dávka je 15 mg/kg/den až 40 mg/kg/den pro pacienty s přítomnou hyperamonémií v důsledku deficitu NAGS nebo organické acidémie;
 - při dlouhodobém používání bude denní dávka v rozsahu 2 mg/kg/den až 20 mg/kg/den a upravuje se individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Carbaglu při léčbě pediatrických pacientů (od narození do 17 let) s akutní nebo chronickou hyperamonémií v důsledku deficitu NAGS a s akutní hyperamonémií způsobenou IVA, PA nebo MMA byly stanoveny a na základě těchto údajů nejsou úpravy dávkování u novorozenců považovány za nezbytné.

Způsob podání:

Tento přípravek je určen POUZE k perorálnímu podání (polkne se nebo je-li to třeba podá se prostřednictvím nasogastrické sondy za použití stříkačky).

Na základě farmakokinetických údajů a klinických zkušeností se doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou až čtyř dávek, které se podávají před jídlem nebo krmením. Většinu úprav dávkování umožní rozdělení tablet na poloviny. Příležitostně, k úpravě dávkování podle předpisu lékaře, se mohou tablety rovněž čtvrtit.

Tablety se musí rozpustit v minimálním objemu 5 – 10 ml vody a ihned vypít nebo se podávají stříkačkou rychlým vstříknutím do nazogastrické sondy.

Suspenze má lehce nakyslou chuť.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení během léčby kyselinou karglumovou je kontraindikováno (viz body 4.6 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování léčby

Plazmatické hladiny amoniaku a aminokyselin se mají udržovat v normálním rozmezí. Protože o bezpečnosti kyseliny karglumové je k dispozici pouze velmi málo údajů, doporučuje se systematická kontrola jaterních, ledvinných a srdečních funkcí a hematologických parametrů.

Výživová opatření

V případě malé tolerance bílkovin může být indikováno omezení bílkovin a doplňování argininu.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se musí dávka přípravku Carbaglu snížit (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U kyseliny karglumové nejsou k dispozici žádné klinické údaje o jejím vlivu na těhotenství. Ve studiích na zvířatech byla zjištěna minimální vývojová toxicita (viz bod 5.3). Při podávání léku těhotným ženám je nutná opatrnost.

Kojení

I když není známo, zda se kyselina karglumová vylučuje do lidského mateřského mléka, bylo prokázáno, že se vyskytuje v mléce laktujících potkanů (viz bod 5.3). Proto je kojení při užívání kyseliny karglumové kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Hlášené nežádoucí účinky jsou vyjmenované níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

- Nežádoucí účinky při léčbě deficitu syntázy N-acetylglutamátu

Vyšetření	<i>Méně časté:</i> zvýšené transaminázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> zvýšené pocení <i>Není známo:</i> vyrážka

- Nežádoucí účinky při léčbě organické acidémie

Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i> bradykardie
Gastrointestinální poruchy	<i>Méně časté:</i> průjem, zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Méně časté:</i> pyrexie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Není známo:</i> vyrážka

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U jednoho pacienta léčeného kyselinou karglumovou, u kterého byla dávka zvyšována až na 750 mg/kg/den se objevily projevy intoxikace, které mohou být charakterizovány jako sympatomimetická reakce: tachykardie, profuzní pocení, zvýšená bronchiální sekrece, zvýšená tělesná teplota a neklid. Tyto symptomy odezněly po snížení dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Aminokyseliny a jejich deriváty; ATC kód: A16A A05

Mechanismus účinku

Kyselina karglumová je strukturální analog N-acetylglutamátu, což je přirozeně se vyskytující aktivátor syntetázy karbamoyl-fosfátu, prvního enzymu cyklu močoviny.

V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že kyselina karglumová aktivuje jaterní syntetázu karbamoyl fosfátu. Přes nižší afinitu karbamoyl fosfát syntetázy ke kyselině karglumové než k N-acetylglutamátu bylo prokázáno, že kyselina karglumová stimuluje *in vivo* karbamoyl fosfát syntetázu a je mnohem účinnější než N-acetylglutamát při zabránění intoxikace amoniakem u potkanů. Tento jev lze vysvětlit následujícími pozorováními:

- i) mitochondriální membrána je snadněji permeabilní pro kyselinu karglumovou než pro N-acetylglutamát
- ii) kyselina karglumová je na hydrolýzu aminoacylázou přítomnou v cytosolu rezistentnější než N-acetylglutamát.

Farmakodynamické účinky

U potkanů byly provedeny další studie za rozdílných experimentálních podmínek, které vedly ke zvýšené dostupnosti amoniaku (hladovění, bílkovinná potrava nebo potrava s vysokým obsahem bílkovin). Bylo prokázáno, že kyselina karglumová snižuje hladiny amoniaku v krvi a zvyšuje hladiny močoviny v krvi a moči, přičemž obsah aktivátorů karbamoyl fosfát syntetázy v játrech byl významně zvýšen.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s deficitem syntázy N-acetylglutamátu bylo prokázáno, že kyselina karglumová navozuje rychlou normalizaci hladin amoniaku v plazmě, a to obvykle během 24 hodin. Pokud byla léčba zahájena před trvalým poškozením mozku, byl u pacientů pozorován normální růst a psychomotorický vývoj.

U pacientů s organickou acidémií (u novorozenců i starších) léčba kyselinou karglumovou vedla k rychlému poklesu hladiny amoniaku v plazmě a snížení rizika neurologických komplikací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kyseliny karglumové byla studována u zdravých mužských dobrovolníků pomocí radioaktivně značeného i neznačeného přípravku.

Absorpce

Odhaduje se, že po jednorázové perorální dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti se absorbuje přibližně 30 % kyseliny karglumové. U 12 dobrovolníků, kteří dostávali přípravek Carbaglu tablety v těchto dávkách, dosahovaly plazmatické koncentrace vrcholové hodnoty 2,6 µg/ml (medián; rozptyl 1,8 – 4,8) po 3 hodinách (medián; rozptyl 2 – 4).

Distribuce

Plazmatická eliminační křivka kyseliny karglumové je bifázická s rychlou fází v prvních 12 hodinách po podání. Po této fázi následuje pomalá fáze (terminální poločas až 28 hodin).

Difuze do erytrocytů neexistuje. Vazba na bílkoviny nebyla určena.

Biotransformace

Část kyseliny karglumové je metabolizována. Předpokládá se, že v závislosti na své aktivitě, se může střevní bakteriální flóra podílet na zahájení degradačního procesu, což vede ke kolísavému rozsahu metabolismu molekuly. Jeden z metabolitů, který byl identifikován ve stolici, je kyselina glutamová. Metabolity jsou detekovatelné v plazmě s vrcholem za 36 – 48 hodin a při velmi pomalém poklesu (poločas kolem 100 hodin).

Konečný produkt metabolismu kyseliny karglumové je oxid uhličitý, který se vylučuje plícemi.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce 100 mg/kg tělesné váhy se 9 % dávky vylučuje nezměněno v moči a až 60 % ve stolici.

Plazmatické hladiny kyseliny karglumové byly měřeny u pacientů všech kategorií, od novorozenců až po dospívající, léčenými různými denními dávkami (7 – 122 mg/kg/den). Jejich rozptyl byl v souladu s hladinami naměřenými u zdravých dospělých osob, a to i u novorozenců. Při všech denních dávkách docházelo k pomalému poklesu plazmatických hladin na hladinu kolem 100 ng/ml během 15 hodin.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika (FK) kyseliny karglumové u subjektů s poruchou funkce ledvin byla porovnána se subjekty s normální funkcí ledvin po perorálním podání jedné dávky přípravku Carbaglu 40 mg/kg nebo 80 mg/kg. C_{max} and AUC_{0-T} kyseliny karglumové jsou shrnuty v tabulce níže. Poměry geometrických průměrů (90% CI) AUC_{0-T} u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin vzhledem k poměrům odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí ledvin byly přibližně 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) a 6,9 (4,79; 9,96) v daném pořadí. Renální clearance (CL_r) se u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin snížila 0,79násobně, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin 0,53násobně a u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin 0,15násobně v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Usuzuje se, že změny FK kyseliny karglumové doprovázené poruchou funkce ledvin jsou klinicky relevantní a u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je oprávněná úprava dávky [viz Dávkování a způsob podání (4.2)].

Průměrná (± SD) C_{max} a AUC_{0-T} kyseliny karglumové po podání jedné perorální dávky přípravku Carbaglu 80 mg/kg nebo 40 mg/kg u subjektů s poruchou funkce ledvin a odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí ledvin

Parametry FK	Normální funkce (1a) N = 8	Lehká porucha N = 7	Středně těžká porucha N = 6	Normální funkce (1b) N = 8	Těžká porucha 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 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie zaměřené na bezpečnost prokázaly, že Carbaglu podávaný perorálně v dávkách 250, 500 a 1000 mg/kg neměl významný účinek na dýchání, centrální nervový systém a kardiovaskulární systém.

V sérii testů genotoxicity provedených *in vitro* (Amesův test, analýza metafáze lidských lymfocytů) a *in vivo* (mikronukleární test u potkana) nebyla prokázána žádná významná mutagenní aktivita přípravku Carbaglu.

Jednorázové dávky kyseliny karglumové až 2800 mg/kg perorálně a 239 mg/kg intravenózně nevedly k mortalitě nebo patologickým klinickým příznakům u dospělých potkanů. U novorozených potkanů, kteří dostávali kyselinu karglumovou perorálně žaludeční sondou denně po dobu 18 dní a u mladých potkanů, kteří dostávali kyselinu karglumovou po dobu 26 týdnů byla stanovena hladina žádného pozorovaného účinku (No Observed Effect Level – NOEL) na 500 mg/kg/den a hladina žádného pozorovaného nežádoucího účinku (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) byla stanovena na 1000 mg/kg/den.

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na mužskou nebo ženskou fertilitu. U potkanů a králíků nebyl pozorován žádný důkaz embryotoxicity, fetotoxicity nebo teratogenity při podávání dávek až toxických pro matku, které vedly až k 50násobné expozici u potkanů než u lidí a až sedminásobné expozici u králíků. Kyselina karglumová se vylučuje do mléka laktujících potkanů. I když nebyly ovlivněny žádné vývojové parametry, byly pozorovány jisté změny v tělesné váze / přírůstek tělesné váhy u mláďat kojených samicemi léčenými dávkou 500 mg/kg/den a vyšší mortalita u mláďat matek léčených dávkou 2000 mg/kg/den, což je dávka, která vedla u matek k toxicitě. Systémová expozice matek po podávání dávek 500 mg/kg/den byla 25x vyšší a po podávání dávek 2000 mg/kg/den byla 70x vyšší než předpokládaná expozice u člověka.

Studie kancerogenity s kyselinou karglumovou nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát
Hypromelóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců
Po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po prvním otevření vnitřního obalu:

Chraňte před chladem.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5, 15 nebo 60 tablet v pevném polyetylenovém vnitřním obalu uzavřeném polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou a vysoušecím prostředkem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/246/001 (15 rozpustných tablet)
EU/1/02/246/002 (60 rozpustných tablet)
EU/1/02/246/003 (5 rozpustných tablet)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. ledna 2003
Datum posledního prodloužení registrace: 20. květen 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

nebo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
KRABIČKA A OZNAČENÍ VNITŘNÍHO OBALU S 5 TABLETAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Carbaglu 200 mg rozpustné tablety
acidum carglumaticum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje acidum carglumaticum 200 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 rozpustných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POUZE perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}
Zlikvidujte za 3 měsíce po prvním otevření.
Otevřeno:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po prvním otevření vnitřního obalu: chraňte před chladem, neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/246/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Carbaglu 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
KRABÍČKA A OZNAČENÍ VNITŘNÍHO OBALU S 15 TABLETAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Carbaglu 200 mg rozpustné tablety
acidum carglumericum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje acidum carglumericum 200 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

15 rozpustných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POUZE perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}
Zlikvidujte za 3 měsíce po prvním otevření.
Otevřeno:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po prvním otevření vnitřního obalu: chraňte před chladem, neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/246/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Carbaglu 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU
VNĚJŠÍ KARTONOVÝ OBAL A OZNAČENÍ VNITŘNÍHO OBALU S 60 TABLETAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Carbaglu 200 mg rozpustné tablety
acidum carglumericum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje acidum carglumericum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 rozpustných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POUZE perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}
Zlikvidujte za 3 měsíce po prvním otevření.
Otevřeno:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po prvním otevření vnitřního obalu: chraňte před chladem, neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/246/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Carbaglu 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Carbaglu 200 mg rozpustné tablety acidum carginum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Carbaglu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Carbaglu užívat
3. Jak se přípravek Carbaglu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Carbaglu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Carbaglu a k čemu se používá

Carbaglu může pomoci snížit nadměrnou plazmatickou hyperamonémii (zvýšenou hladinu amoniaku v krvi). Amoniak je toxický zejména pro mozek a v těžkých případech vede ke snížení vědomí až k hlubokému bezvědomí. Hyperamonémie může být způsobená

- nedostatkem specifického jaterního enzymu syntetázy N-acetylglutamátu. Pacienti s touto vzácnou poruchou nejsou schopni vyloučit zbytkový dusík, který se tvoří z bílkovin ve stravě. Toto onemocnění je celoživotní, a proto postižený pacient vyžaduje celoživotní léčbu.
- izovalerovou acidémií, metylmalonovou acidémií nebo propionovou acidémií. Pacienti postižení některou z těchto poruch vyžadují léčbu při akutním stavu hyperamonémie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Carbaglu užívat

Neužívejte přípravek Carbaglu

jestliže jste alergický(á) na kyselinu karginumovou nebo na kteroukoli další složku přípravku Carbaglu (uvedenou v bodě 6).

Neužívejte Carbaglu v období kojení.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Carbaglu se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba přípravkem Carbaglu má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou metabolických poruch.

Lékař vyhodnotí před zahájením dlouhodobé léčby vaši individuální odpověď na kyselinu karginumovou.

Dávka se upraví individuálně tak, aby byly udrženy normální hladiny amoniaku v krevní plazmě.

Lékař Vám může předepsat doplňky s argininem nebo omezit příjem bílkovin.

Lékař může pravidelně vyšetřovat Vaše játra, ledviny, srdce a krev s cílem sledování vašeho stavu a léčby.

Další léčivé přípravky a přípravek Carbaglu

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Carbaglu s jídlem a pitím

Carbaglu se musí užívat perorálně (vnitřní užití) před jídlem nebo krmením.

Tablety musí být rozpuštěny nejméně v 5 – 10 ml vody a užijí se okamžitě po rozpuštění. Suspenze má lehce nakyslou chuť.

Těhotenství a kojení

Účinky přípravku Carbaglu na těhotenství a nenarozené dítě nejsou známy.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Vylučování kyseliny karglumové do mateřského mléka nebylo u žen studováno. Přesto, jelikož bylo prokázáno, že kyselina karglumová byla přítomna v mléce kojících samic potkanů s možnými toxickými účinky na jejich kojené potomky, nesmíte kojit své dítě, pokud užíváte přípravek Carbaglu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nejsou známy.

3. Jak se přípravek Carbaglu užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka:

Úvodní denní dávka je obvykle 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti, maximálně až do 250 mg na kilogram tělesné váhy (například při váze 10 kg se užívá denně 1 g, čili 5 tablet).

Pro pacienty s hyperamonémií způsobenou deficitem syntázy N-acetylglutamátu se při dlouhodobé léčbě denní dávka obvykle pohybuje od 10 mg do 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti.

Lékař stanoví vhodnou dávku tak, aby byly udrženy normální hladiny amoniaku v krvi.

Přípravek Carbaglu smí být podáván POUZE ústy nebo přes vyživovací sondu do žaludku (za použití stříkačky, je-li to třeba).

Pokud je pacient v hlubokém bezvědomí způsobeném vysokou hladinou amoniaku v krvi, pak se přípravek Carbaglu podává stříkačkou rychlým vstříknutím přes sondu, která byla zavedena pro výživu.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte poruchou funkce ledvin. Vaše denní dávka bude snížena.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Carbaglu, než jste měl(a)

Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o radu.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Carbaglu

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Carbaglu

Nepřerušujte užívání přípravku Carbaglu bez předchozího informování svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře či lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny jako: velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob), časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob), méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 osob), vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob), velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob) a není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

- *Časté:* zvýšené pocení
- *Méně časté:* bradykardie (zpomalení srdečního rytmu), průjem, horečka, zvýšené hodnoty transamináz, zvracení
- *Není známo:* vyrážka

Jestliže se jakýkoliv vedlejší účinek projeví jako závažný, či pokud zaznamenáte vedlejší účinek, který není uveden v této příbalové informaci, oznamte to prosím svému lékaři nebo lékárníkovi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Carbaglu uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu tablet za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po prvním otevření vnitřního obalu: chraňte před chladem, neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Zapište si datum otevření na štítek vnitřního obalu. Zlikvidujte za 3 měsíce po prvním otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Carbaglu obsahuje

- Léčivou látkou je acidum carginicum. Jedna tableta obsahuje acidum carginicum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, hypromelóza, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát.

Jak přípravek Carbaglu vypadá a co obsahuje toto balení

Carbaglu 200mg je tableta ve tvaru krátké tyčinky s vyraženým označením na jedné straně každé čtvrtiny tablety a 3 dělicími značkami.

Carbaglu se dodává v umělohmotném obalu obsahujícím 5, 15 nebo 60 tablet, který je uzavřen víčkem s dětskou pojistkou.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.