

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe, wydłużone tabletki z trzema rowkami ułatwiającymi dzielenie oraz wytłoczonym oznakowaniem po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cabarglu jest wskazany w leczeniu:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Carbaglu należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych.

#### Dawkowanie

- w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej:

W oparciu o doświadczenia kliniczne leczenie można rozpocząć już od pierwszego dnia życia.

Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc.

Następnie wielkość dawki powinna być dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Przy przewlekłym stosowaniu leku może nie być konieczne zwiększenie dawki w celu dostosowania jej do masy ciała, tak długo jak zapewniona jest dostateczna kontrola stężenia amoniaku. Dawki dobowe wynoszą od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc.

#### *Próba wrażliwości na leczenie kwasem kargluminowym*

Przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia zalecane jest wykonanie próby indywidualnej wrażliwości pacjenta na działanie kwasu kargluminowego. Na przykład:

- u dzieci w stanie śpiączki należy rozpocząć od podawania dawki 100 do 250 mg/kg mc./dobę i oznaczać stężenie amoniaku co najmniej przed każdym podaniem leku; stężenie amoniaku powinno ulec normalizacji w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia podawania leku,
- u pacjentów z hiperamonemią średnio nasiloną należy podać dawkę próbną od 100 do 200 mg/kg mc./dobę przez 3 dni, stosując dietę o stałej zawartości białek, i wykonywać regularne oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu (przed jedzeniem i 1 godzinę po jedzeniu); dostosować odpowiednio dawkę leku w celu utrzymania normalnego stężenia amoniaku w osoczu.

- w kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej:

Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek:

Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Carbaglu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Wymagane jest dostosowanie dawkowania do wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*).

- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30–59 ml/min)
  - Zalecana dawka początkowa wynosi od 50 mg/kg/dobę do 125 mg/kg/dobę u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną niedoborem syntazy *N*-acetyloglutaminianowej (NAGS, ang. *N-acetylglutamate synthase*) lub kwasicą organiczną.
  - Przy stosowaniu długoterminowym dawka dobową będzie wynosić od 5 mg/kg/dobę do 50 mg/kg/dobę i należy dostosować ją indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR ≤ 29 ml/min)
  - Zalecana dawka początkowa wynosi od 15 mg/kg/dobę do 40 mg/kg/dobę u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS lub kwasicą organiczną.
  - Przy stosowaniu długoterminowym dawka dobową będzie wynosić od 2 mg/kg/dobę do 20 mg/kg/dobę i należy dostosować ją indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.

#### Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Carbaglu w leczeniu dzieci i młodzieży (od urodzenia do 17 roku życia) z ostrą lub przewlekłą hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS i ostrą hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą propionową lub kwasicą metylomalonową; na podstawie tych danych dostosowanie dawkowania u noworodków nie jest uznawane za konieczne.

#### Sposób podawania

Ten lek jest przeznaczony WYŁĄCZNIE do stosowania doustnego (połknięcie lub podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).

Na podstawie danych farmakokinetycznych i doświadczeń klinicznych zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwia w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza.

Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połknąć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Zawiesina ma lekko kwaśny smak.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W okresie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Monitorowanie leczenia*

Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Z uwagi na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych.

#### *Zalecenia dietetyczne*

W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

Dawkę produktu Carbaglu należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały minimalny wpływ na rozwój płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

#### Karmienie piersią

Chociaż nie wiadomo czy kwas kargluminowy przenika do mleka matki, wykazano jego obecność w mleku samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Z tego względu w czasie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią (patrz punkt 4.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Zgłaszane poniższe zdarzenia niepożądane pogrupowano z uwzględnieniem układów narządów i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

- Działania niepożądane w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej

|                                      |                                                                     |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Badania diagnostyczne                | <i>Niezbyt często</i> : zwiększenie aktywności aminotransferaz      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <i>Często</i> : zwiększenie potliwości<br><i>Nieznana</i> : wysypka |

- Działania niepożądane w kwasicy organicznej

|                                             |                                          |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|
| Zaburzenia serca                            | <i>Niezbyt często: bradykardia</i>       |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | <i>Niezbyt często: biegunka, wymioty</i> |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <i>Niezbyt często: gorączka</i>          |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | <i>Nieznana: wysypka</i>                 |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

U jednego pacjenta leczonego kwasem kargluminowym, u którego dawka została zwiększona do 750 mg/kg mc./dobę, wystąpiły objawy zatrucia o charakterze reakcji sympatykomimetycznej: tachykardia, obfite pocenie się, wzmożone wydzielanie śluzu w oskrzelach, podwyższona temperatura ciała i niepokój ruchowy. Objawy te ustąpiły z chwilą obniżenia dawki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: aminokwasy i pochodne; kod ATC: A16AA05

#### Mechanizm działania

Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.

Wykazano *in vitro*, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano *in vivo*, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:

- i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,
- ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu.

### Rezultat działania farmakodynamicznego

Inne badania przeprowadzono na szczurach w różnych warunkach doświadczalnych prowadzących do zwiększenia podaży amoniaku (głodzenie, dieta bezbiałkowa lub wysokobiałkowa). Stwierdzono, że kwas kargluminowy powoduje zmniejszenie stężeń amoniaku we krwi oraz zwiększenie stężeń mocznika we krwi i w moczu, przy czym wystąpił znaczny wzrost ilości aktywatorów syntetazy karbamoilofosforanowej w wątrobie.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że u pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej kwas kargluminowy powoduje szybką normalizację stężeń amoniaku w osoczu, zazwyczaj w ciągu 24 godzin. Jeśli leczenie podjęto przed wystąpieniem nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, obserwowano normalny wzrost i rozwój psychoruchowy pacjentów.

U pacjentów z kwasicami organicznymi (noworodków i nie-noworodków) leczenie kwasem kargluminowego powodowało szybkie zmniejszanie stężenia amoniaku w osoczu, obniżając ryzyko powikłań neurologicznych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne kwasu kargluminowego były badane u zdrowych ochotników płci męskiej przy wykorzystaniu zarówno produktu znakowanego radioizotopem, jak i produktu nie znakowanego.

### *Wchłanianie*

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, wchłonięciu ulega szacunkowo 30% kwasu kargluminowego. Przy tym poziomie dawki u 12 ochotników, którzy otrzymywali tabletki leku Carbaglu, stężenie leku w osoczu osiągnęło wartość szczytową 2,6 µg/ml (wartość średnia; zakres wartości 1,8-4,8) po 3 godzinach (wartość średnia; zakres wartości 2-4).

### *Dystrybucja*

Krzywa eliminacji kwasu kargluminowego z osocza jest dwufazowa, z fazą szybką obejmującą 12 godzin po podaniu leku, po której następuje faza powolna (końcowy okres półtrwania biologicznego do 28 godzin).

Nie występuje wnikanie leku do erytrocytów na drodze dyfuzji. Nie stwierdzono wiązania leku z białkami osocza.

### *Metabolizm*

Część kwasu kargluminowego podlega przemianie materii. Proponowany mechanizm przemiany materii zakłada, że zależnie od aktywności flora bakteryjna zasiedlająca jelita może inicjować proces rozkładu, doprowadzając do wytworzenia różnych produktów przemiany materii cząsteczki leku. Jednym z metabolitów zidentyfikowanych w kale jest kwas glutaminowy. Metabolity można wykryć w osoczu krwi w stężeniu szczytowym po upływie 36-48 godzin przy bardzo powolnym spadku stężenia (okres półtrwania biologicznego blisko 100 godzin).

Końcowym produktem przemiany materii kwasu kargluminowego jest dwutlenek węgla usuwany przez płuca.

### *Eliminacja*

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, 9% dawki zostało wydalonych w postaci niezmienionej z moczem, a do 60% dawki z kałem.

Stężenia kwasu kargluminowego w osoczu oznaczano u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych, od noworodków po osoby w wieku dojrзewania, leczonych różnymi dawkami dobowymi (7 – 122 mg/kg mc./dobę). Zakres stężeń był zgodny z mierzonymi u zdrowych osób dorosłych, nawet w przypadku noworodków. Niezależnie od dawki dobowej, stężenia zmniejszały się powoli w ciągu 15 godzin do poziomu ok. 100 ng/ml.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Farmakokinetykę kwasu kargluminowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek porównano z tą u osób z prawidłową czynnością nerek, po podaniu doustnym jednej dawki produktu Carbaglu 40 mg/kg lub 80 mg/kg. Podsumowanie  $C_{max}$  i  $AUC_{0-T}$  kwasu kargluminowego znajduje się w tabeli niżej. Stosunki średnich geometrycznych (90% CI)  $AUC_{0-T}$  u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do wartości u odpowiednio dobranych osób kontrolnych z prawidłową czynnością nerek wynosiły odpowiednio około 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) i 6,9 (4,79, 9,96). Klirens nerkowy u osób z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek wynosi odpowiednio 79%, 53% i 15% (spadki wynoszą odpowiednio 21%, 47% i 85%) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Zmiany farmakokinetyki kwasu kargluminowego towarzyszące zaburzeniom czynności nerek uważa się za klinicznie istotne, a dostosowanie dawek byłoby uzasadnione u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [patrz „Dawkowanie” i „Sposób podawania” (4.2)].

**Średnie wartości ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  i  $AUC_{0-T}$  kwasu kargluminowego po podaniu jednej doustnej dawki produktu Carbaglu 80 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u odpowiednio dobranych osób kontrolnych z prawidłową czynnością nerek**

| Parametry farmakokinetyczne | Prawidłowa czynność (1a)<br>N = 8 | Łagodne zaburzenia<br>N = 7 | Umiarkowane zaburzenia<br>N = 6 | Prawidłowa czynność (1b)<br>N = 8 | Ciężkie zaburzenia<br>N = 6 |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|                             | 80 mg/kg                          |                             |                                 | 40 mg/kg                          |                             |
| $C_{max}$ (ng/ml)           | 2982,9<br>(552,1)                 | 5056,1<br>(2074,7)          | 6018,8<br>(2041,0)              | 1890,4<br>(900,6)                 | 8841,8<br>(4307,3)          |
| $AUC_{0-T}$ (ng·h/ml)       | 28 312,7<br>(6204,1)              | 53 559,3<br>(20 267,2)      | 80 543,3<br>(22 587,6)          | 20 212,0<br>(6185,7)              | 144 924,6<br>(65 576,0)     |

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że preparat Carbaglu podawany doustnie w dawkach 250, 500, 1000 mg/kg mc. nie wpływa w sposób statystycznie znamienny na oddychanie, ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowego.

Preparat Carbaglu nie wykazywał istotnej aktywności mutagennej w szeregu prób genotoksyczności wykonanych *in vitro* (test Ames, analiza metafaz limfocytów ludzkich) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u szczura).

Przy podawaniu pojedynczych dawek kwasu kargluminowego do 2800 mg/kg mc. doustnie i 239 mg/kg mc. dożylnie w badaniach na dorosłych szczurach nie stwierdzono przypadków śmiertelnych lub występowania nieprawidłowych objawów klinicznych. U nowonarodzonych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego dożołądkowo przez okres 18 dni, a także u młodych szczurów otrzymujących dobowe dawki kwasu kargluminowego przez okres 26 tygodni, jako poziom bez obserwowanego działania (NOEL = No Observed Effect Level) wyznaczono dawkę 500 mg/kg/dobę, a jako poziom bez obserwowanego działania szkodliwego (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) wyznaczono dawkę 1000 mg/kg/dobę.

Nie stwierdzono niekorzystnego działania na płodność mężczyzn lub kobiet. U szczurów i królików nie uzyskano dowodów embriotoksyczności, toksyczności dla płodu lub teratogenności leku do poziomu dawek działających toksycznie na samice ciężarne, stanowiących 50-krotność dawki dla człowieka w przypadku szczurów i 7-krotność dawki dla człowieka w przypadku królików. Kwas kargluminowy jest wydzielany do mleka matki u szczurów w okresie laktacji, a chociaż nie stwierdzono wpływu na rozwój potomstwa, zaobserwowano pewien wpływ na masę ciała / przyrost masy ciała u potomstwa karmionego mlekiem przez samice otrzymujące dawkę leku 500 mg/kg/dzień oraz wyższą śmiertelność potomstwa karmionego przez samice otrzymujące dawkę 2000 mg/kg/dzień,

która stanowiła dawkę toksyczną dla samic. Ekspozycja układowa w przypadku samic karmiących na lek po dawkach 500 i 2000 mg/kg/dzień stanowiła 25-krotność i 70-krotność oczekiwanej ekspozycji u człowieka.

Nie wykonano badań rakotwórczości kwasu kargluminowego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
sodu laurylosiarczan  
hypromeloza  
kroskarmeloza sodowa  
krzemionka koloidalna bezwodna  
sodu stearylofumarany

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy  
Po pierwszym otwarciu pojemnika z tabletkami: 3 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

Po pierwszym otwarciu pojemnika z tabletkami:  
nie zamrażać;  
nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C;  
pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemniki z polietylenu o wysokiej gęstości na 5, 15 lub 60 tabletek zamknięte wieczkiem z polipropylenu z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zawierającym wkład osuszający.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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



**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/246/001 (15 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej)

EU/1/02/246/002 (60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej)

EU/1/02/246/003 (5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 stycznia 2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maj 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA POJEMNIKA Z TABLETKAMI  
ZAWIERAJĄCEGO 5 TABLETEK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
Kwas kargluminowy

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

WYŁĄCZNIE podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}  
Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.  
Data otwarcia:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po otwarciu pojemnika z tabletkami po raz pierwszy: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/246/003

**13. NUMER SERII**

Numer serii {numer}

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp).

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Carbaglu 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA POJEMNIKA Z TABLETKAMI  
ZAWIERAJĄCEGO 15 TABLETEK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
Kwas kargluminowy

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

15 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

WYŁĄCZNIE podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}  
Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.  
Data otwarcia:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).



Po otwarciu pojemnika z tabletkami po raz pierwszy: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/246/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii {numer}

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Carbaglu 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA POJEMNIKA Z TABLETKAMI  
ZAWIERAJĄCEGO 60 TABLETEK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
Kwas kargluminowy

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

WYŁĄCZNIE podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}  
Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.  
Data otwarcia:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po otwarciu pojemnika z tabletkami po raz pierwszy: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/246/002

**13. NUMER SERII**

Numer serii {numer}

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Carbaglu 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Carbaglu 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej kwas kargluminowy**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Carbaglu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Carbaglu
3. Jak przyjmować lek Carbaglu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Carbaglu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Carbaglu i w jakim celu się go stosuje**

Lek Carbaglu może ułatwić usuwanie nadmiernej ilości amoniaku z osocza (podwyższone stężenie amoniaku we krwi). Amoniak jest szczególnie toksyczny dla mózgu i w ciężkich przypadkach wywołuje zaburzenia świadomości oraz śpiączkę.

Hiperamonemia może być spowodowana:

- brakiem specyficznego, występującego w wątrobie enzymu, syntazy N-acetyloglutaminianowej. Pacjenci, u których występuje to rzadkie zaburzenie, nie są w stanie wydaląć produktu przemiany azotu, który ulega nagromadzeniu po spożyciu białka. Choroba utrzymuje się przez całe życie pacjenta i z tego powodu także leczenie jest potrzebne przez całe życie;
- kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową. Pacjenci dotknięci jedną z tych chorób wymagają leczenia w czasie napadów hiperamonemii.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Carbaglu**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Carbaglu**

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas kargluminowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie należy przyjmować leku Carbaglu w okresie karmienia piersią.

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Carbaglu należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Leczenie lekiem Carbaglu winno być podejmowane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń metabolicznych.

Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia, lekarz prowadzący oceni indywidualną reakcję organizmu pacjenta na działanie kwasu kargluminowego.

Konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki leku w celu utrzymania normalnego stężenia amoniaku w osoczu.

Lekarz prowadzący może przepisać zażywanie argininy jako leku uzupełniającego, lub zalecić ograniczenie zawartości białka w diecie.

Lekarz może regularnie badać wątrobę, nerki, serce i krew pacjenta, aby kontrolować przebieg choroby i leczenia.

### **Lek Carbaglu a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Stosowanie leku Carbaglu z jedzeniem i piciem**

Carbaglu należy przyjmować doustnie przed posiłkiem lub przyjęciem odżywki.

Tabletki należy rozpuścić w co najmniej 5-10 ml wody. Zażywać bezpośrednio po rozpuszczeniu.

Zawiesina ma lekko kwaśny smak.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Wpływ leku Carbaglu na przebieg ciąży i dziecko w łonie matki nie jest znany. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Przenikanie kwasu kargluminowego do mleka matki nie zostało zbadane u człowieka. Niemniej, ponieważ stwierdzono obecność kwasu kargluminowego w mleku samic szczura w okresie laktacji z potencjalnymi oddziaływaniami toksycznymi na potomstwo karmione mlekiem matki, nie należy karmić dziecka piersią w przypadku zażywania leku Carbaglu.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie jest znany.

## **3. Jak przyjmować lek Carbaglu**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

*Zazwyczaj stosowana dawka leku:*

- początkowa dobową dawkę leku wynosi zazwyczaj 100 mg na kilogram masy ciała, najwyżej do 250 mg na kilogram masy ciała (np. jeśli pacjent waży 10 kg, powinien zażyć 1 g na dobę, czyli 5 tabletek),
- U pacjentów chorych na niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej, w przebiegu leczenia długotrwałego dobową dawkę mieści się zazwyczaj w zakresie od 10 mg do 100 mg na kilogram masy ciała.

Lekarz prowadzący wyznaczy dawkę indywidualną odpowiednią do utrzymania normalnego stężenia amoniaku we krwi.

Lek Carbaglu należy podawać WYŁĄCZNIE doustnie lub przez zgłębnik do żołądka (z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).

Jeśli pacjent znajduje się w stanie śpiączki hiperamonemicznej, lek Carbaglu podaje się wtłaczając szybko ze strzykawki przez rurkę stosowaną do karmienia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek muszą poinformować o tym lekarza. Dawkę dobową należy zmniejszyć.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Carbaglu**

Należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

### **Pominięcie przyjęcia leku Carbaglu**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Carbaglu**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Carbaglu nie informując o tym lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4.     Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podane niżej działania niepożądane zgłaszano: bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób), często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób), niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób), rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób), bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób) i z nieznaną częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- *Często:* zwiększenie potliwości
- *Niezbyt często:* bradykardia (zmniejszenie częstości bicia serca), biegunka, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wymioty
- *Nieznana częstość:* wysypka

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie..

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5.     Jak przechowywać lek Carbaglu**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku z tabletkami po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po pierwszym otwarciu pojemnika: nie zamrażać, nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

Zanotować na pojemniku z tabletkami datę otwarcia pojemnika po raz pierwszy. Nie stosować po upływie 3 miesiące od chwili otwarcia opakowania po raz pierwszy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Carbaglu

- Substancją czynną leku jest kwas kargluminowy. Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, hypromeloza, kroscarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylofumarany.

### Jak wygląda lek Carbaglu i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Carbaglu 200 mg są podługne, z czterema wgłębieniami po jednej stronie i 3 rowkami ułatwiającymi przełamanie.

Lek Carbaglu jest dostępny w opakowaniach z tworzywa sztucznego po 5, 15 i 60 tabletek zamkniętych wieczkiem z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **Belgique/België/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**Latvija**

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.