

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg kargluminsyre.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett
Tablettene er hvite og avlange, med tre delestreker og gravert på én side.
Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Carbaglu er indisert til behandling av

- hyperammonemi som skyldes primær mangel på N-acetylglutamatsyntase.
- hyperammonemi som skyldes isovaleriansyreemi.
- hyperammonemi som skyldes metylmalonsyreemi.
- hyperammonemi som skyldes propionsyreemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Carbaglu-behandling skal startes opp under oppsyn av en lege som har erfaring med behandling av stoffskifteforstyrrelser.

Dosering:

- For mangel på N-acetylglutamatsyntase:

På grunnlag av klinisk erfaring kan behandlingen startes så tidlig som i første levedag. Den daglige startdosen bør være 100 mg/kg, som kan økes til 250 mg/kg om nødvendig. Deretter bør dosen avpasses individuelt for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma (se avsnitt 4.4).

På lang sikt er det ikke nødvendigvis påkrevet å øke dosen alt etter kroppsvekten, så lenge adekvat stoffskiftekontroll oppnås; daglige doser varierer mellom 10 mg/kg og 100 mg/kg.

Mottakelighetstest for kargluminsyre

Det anbefales å teste individuell mottakelighet for kargluminsyre før noen langtidsbehandling initieres. For eksempel :

- Hos et komatøst barn, begynn med en dose på 100 til 250 mg/kg/dag og mål ammoniakkonsentrasjonen i plasma minst før hver administrering. Konsentrasjonen skal bli normal innen få timer etter begynnelsen av Carbaglu-behandlingen.
- Hos en pasient med moderat hyperammonemia, gi en testdose på 100 til 200 mg/kg/dag i 3 dager sammen med konstant proteininntak, og utfør gjentatte målinger av ammoniakkonsentrasjonen i plasma (før og en time etter måltidet). Juster dosen for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma.

- For isovaleriansyreemi, metylmalonsyreemi og propionsyreemi:

Behandlingen bør starte ved hyperammonemi hos organiske acidemipasienter. Den innledende daglige dosen bør være 100 mg/kg, opp til 250 mg/kg om nødvendig.

Den bør deretter justeres individuelt for å opprettholde normale ammoniakknivåer i plasma (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon:

Forsiktighet anbefales ved administrering av Carbaglu til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Dosejustering er nødvendig i henhold til GFR.

- Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30-59 ml/min)
 - den anbefalte startdosen er 50 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag for pasienter med hyperammonemi som skyldes mangel på N-acetylglutamatsyntase eller organisk acidemi,
 - Ved langtidsbruk vil den daglige dosen være i området 5 mg/kg/dag til 50 mg/kg/dag og bør avpasses individuelt for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR $\leq$ 29 ml/min)
 - den anbefalte startdosen er 15 mg/kg/dag til 40 mg/kg/dag for pasienter med hyperammonemi som skyldes mangel på N-acetylglutamatsyntase eller organisk acidemi,
 - Ved langtidsbruk vil den daglige dosen være i området 2 mg/kg/dag til 20 mg/kg/dag og bør avpasses individuelt for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effektiviteten til Carbaglu for behandling av pediatriske pasienter (fødsel til 17 år) med akutt eller kronisk hyperammonemi som skyldes mangel på N-acetylglutamatsyntase og akutt hyperammonemi som skyldes isovaleriansyreemi, propionsyreemi eller metylmalonsyreemi har blitt etablert, og basert på disse dataene anses det ikke som nødvendig med doseringsjusteringer hos nyfødte.

Administrasjonsmåte:

Dette legemidlet er KUN til oral bruk (svelging eller via en nesesonde, om nødvendig).

På grunnlag av farmakokinetiske data og klinisk erfaring anbefales det å dele den totale daglige dosen i to til fire doser som gis før måltidene eller ernæringsprosedyrene. Deling av tablettene i to tillater de fleste nødvendige doseringer. Av og til kan det også være nyttig å bruke en kvart tablett for å avpasse doseringen som er foreskrevet av legen.

Tablettene skal løses opp i minst 5-10 ml vann og inntas straks eller administreres gjennom en sprøyte (ved et raskt trykk) via nasogastrisk sonde.

Oppløsningen har en litt syrlig smak.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming er kontraindisert ved bruk av kargluminsyre (se pkt. 4.6 og 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Terapeutisk kontroll

Ammoniakk- og aminosyrenivået i plasma skal holdes innenfor normale grenser.

Siden det foreligger svært få opplysninger om sikkerhet for kargluminsyre, anbefales systematisk overvåking av lever-, nyre- og hjertefunksjoner og av hematologiske parametre.

Kontroll med næringstilførsel

Restriksjoner i proteininntaket og arginintilskudd kan være indisert i tilfelle lav toleranse for protein.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosen av Carbaglu må reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se punkt 4.2)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data med hensyn på graviditeter eksponert for kargluminsyre. Dyrestudier viste liten toksisitet med hensyn til utvikling (se punkt 5.3). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Selv om det ikke er kjent hvorvidt kargluminsyre skilles ut i morsmelk hos menneske, er det påvist i melk hos diegivende rotter (se punkt 5.3). Amming er derfor kontraindisert ved bruk av kargluminsyre (se punkt 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Rapporterte bivirkninger er angitt under, etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

- Bivirkninger ved mangel på N-acetylglutamatsyntase

Undersøkelser	<i>Mindre vanlige:</i> økte transaminaser
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> økt svette <i>Ikke kjent:</i> utslett

- Bivirkninger ved organisk acidemi

Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> bradykardi
Gastrointestinale sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> diaré, oppkast
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Mindre vanlige:</i> pyreksi
Hud- og underhudssykdommer	<i>Ikke kjent:</i> utslett

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Hos en pasient som ble behandlet med kargluminsyre, hvor dosen ble øket opp til 750 mg/kg/dag, oppstod forgiftningssymptomer som kan betegnes som en sympatikomimetisk reaksjon: takykardi,

sterk svetting, økt bronkiesekresjon, økt kroppstemperatur og rastløshet. Disse symptomene avtok da dosen ble redusert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminosyrer og derivater; ATC-kode: A16A A05

Virkningsmekanisme

Kargluminsyre har en struktur som kan sammenlignes med N-acetylglutamat, som er den naturlige forekommende aktivator av carbamoylfosfatsyntetase, det første enzymet i ureasyklusen.

In vitro-undersøkelser har påvist at kargluminsyre aktiverer carbamoylfosfatsyntetase i leveren. Til tross for at carbamoylfosfatsyntetase har lavere affinitet for kargluminsyre enn for N-acetylglutamat, har *in vivo*-undersøkelser med rotter vist at kargluminsyre stimulerer carbamoylfosfatsyntetase, og at den er mye mer effektiv enn N-acetylglutamat når det gjelder å beskytte mot ammoniakkforgiftning. Dette kan forklares ved hjelp av følgende observasjoner:

- i) Den mitokondrielle membranen er mer gjennomtrengelig for kargluminsyre enn for N-acetylglutamat.
- ii) Kargluminsyre er mer motstandsdyktig enn N-acetylglutamat overfor hydrolyse av aminoacylase som befinner seg i cytosol.

Farmakodynamiske effekter

Andre undersøkelser er foretatt med rotter under forskjellige eksperimentforhold som fører til økt ammoniakkforekomst (sult, proteinfri eller proteinrik diett). Det viste seg at kargluminsyre reduserte ammoniakknivået i blodet og økte ureanivået i blod og urin, mens innholdet av carbamoylfosfatsyntetase-aktivatorer i leveren økte betydelig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos pasienter med mangel på N-acetylglutamatsyntase, viste det seg at kargluminsyre førte til en hurtig normalisering av ammoniakknivåer i plasma, som regel i løpet av 24 timer. Når behandlingen ble iverksatt før noen permanent hjerneskade, viste pasientene normal vekst og psykomotorisk utvikling.

Hos pasienter med organisk acidemi (nyfødte og ikke-nyfødte), induserte behandlingen med kargluminsyre en rask senkning i ammoniakknivåene i plasma, noe som dermed reduserte risikoen for neurologiske komplikasjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kargluminsyres farmakokinetikk er studert hos friske, frivillige menn ved å bruke både radiomerket og ikke-merket produkt.

Absorpsjon

Det estimeres at omtrent 30 % kargluminsyre absorberes etter en enkeltdose på 100 mg/kg kroppsvekt. Ved dette dosenivået ble det oppnådd maksimalkonsentrasjon på 2,6 µg/ml (median; spredning: 1,8-4,8) etter tre timer (median; spredning: 2-4) hos 12 frivillige som fikk Carbaglu tabletter.

Distribusjon

Plasmaeliminasjonskurven for kargluminsyre er tofasert med en rask fase i løpet av de første 12 timene etter administrering etterfulgt av en langsom fase (terminal halveringstid på opptil 28 timer). Diffusjon inn i erytrocyttene forekommer ikke. Proteinbinding er ikke bestemt.

Biotransformasjon

En del av kargluminsyre metaboliseres. Det er antydnet at bakteriefloraen i tarmen kan bidra til innledningen av degraderingsprosessen, avhengig av dens aktivitet, og på den måten føre til varierende grad av metabolisme av molekylet. En metabolitt som er identifisert i fæces er glutaminsyre.

Metabolitter detekteres i plasma med maksimalkonsentrasjon etter 36-48 timer og med en meget langsom reduksjon (halveringstid rundt 100 timer).
Sluttproduktet av kargluminsyre-metabolismen er karbondioksid som utskilles via lungene.

Eliminasjon

Etter en enkelt oral dose på 100 mg/kg kroppsvekt ble 9 % av dosen utskilt uendret i urinen og opptil 60 % i fæces.

Plasmanivåer av kargluminsyre ble målt hos pasienter i alle aldersgrupper, fra nyfødte barn til tenåringer, som ble behandlet med forskjellige daglige doser (7 – 122 mg/kg/dag). Verdienes variasjonsbredde stemte overens med den som ble målt hos friske voksne, selv hos nyfødte barn. Uansett dagsdose avtok verdiene langsomt i løpet av 15 timer til nivåer omkring 100 ng/ml.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til kargluminsyre hos personer med nedsatt nyrefunksjon ble sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon etter oral administrering av en enkelt dose Carbaglu 40 mg/kg eller 80 mg/kg. $C_{maks.}$ og AUC_{0-T} av kargluminsyre er oppsummert i tabellen nedenfor. Det geometriske gjennomsnittsforholdet (90 % KI) av AUC_{0-T} hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med likestilte kontrollpersoner med normal nyrefunksjon var henholdsvis ca. 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) og 6,9 (4,79; 9,96). Nyre-clearance (CL_r) ble redusert med 0,79; 0,53 og 0,15 ganger hos personer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Det anses at farmakokinetiske endringer av kargluminsyre ledsaget av nedsatt nyrefunksjon er klinisk relevant, og dosejustering vil være nødvendig hos personer med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon [se Dosering og administrasjonsmåte (4.2)].

Gjennomsnittlig ($\pm$ standardavvik) $C_{maks.}$ og AUC_{0-T} av kargluminsyre etter oral administrasjon av en enkelt dose av Carbaglu 80 mg/kg eller 40 mg/kg hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og likestilte kontrollpersoner med normal nyrefunksjon

Farmakokinetiske parametere	Normal funksjon (1a) N=8	Lett nedsatt funksjon N=7	Moderat nedsatt funksjon N=6	Normal funksjon (1b) N=8	Alvorlig nedsatt funksjon N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
$C_{maks.}$ (ng/ml)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC_{0-T} (ng*t/ml)	28 312,7 (6204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske sikkerhetsstudier har vist at når Carbaglu ble gitt i orale doser på 250, 500, 1000 mg/kg, hadde det ingen statistisk signifikant effekt på åndedrett, sentralt nervesystem og kardiovaskulært system.

Carbaglu viste ingen betydelig mutagen aktivitet i et stort antall genotoksisitetstester utført *in vitro* (Ames prøve, human lymfocytmetafaseanalyse) og *in vivo* (mikronukleustest hos rotte).

Engangsdoser på kargluminsyre opp til 2 800 mg/kg oralt og 239 mg/kg intravenøst, medførte ikke økt dødelighet eller unormale kliniske tegn hos voksne rotter. Hos nyfødte rotter som fikk kargluminsyre daglig oralt i 18 dager samt hos unge rotter som fikk kargluminsyre daglig i 26 uker, ble den såkalte No Observed Effect Level (NOEL) fastslått til 500 mg/kg/dag og den såkalte No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ble fastslått til 1 000 mg/kg/dag.

Det er ikke observert bivirkninger med hensyn på fertilitet hos menn eller kvinner. Hos rotte og kanin ble det ikke observert embryotoksisitet, føtotoksisitet eller teratogenisitet ved maternale toksiske doser hvilket ga henholdsvis 50 og 7 ganger så stor eksponering hos rotte og kanin som hos menneske.

Kargluminsyre utskilles i melk hos diegivend rotter, og selv om utviklingsparametrene ikke ble påvirket, var det noen effekter på kroppsvekt / økning i kroppsvekt hos avkom som diet rotter som ble behandlet med 500 mg/kg/dag. Det var også høyere mortalitet hos avkom av rotter som ble behandlet med 2000 mg/kg/dag, en dose som forårsaket toksisitet for mor.

Maternal systemisk eksponering hos rotte etter 500 og 2000 mg/kg/dag var henholdsvis 25 og 70 ganger høyere enn forventet eksponering hos menneske.

Det er ikke foretatt noen studie av karsinogenisitet med kargluminsyre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

MikrokrySTALLinsk cellulose
natriumlaurylsulfat
hypromellose
krysskarmellosenatrium
silika, kolloidal vannfri
natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

36 måneder
Etter åpning av beholder: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Etter åpning av tablettbeholder:
Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares ved høyst 30 °C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og -innhold)

Tablettbeholdere av polyetylen av høy densitet med 5, 15 eller 60 tabletter; lukkes med et lokk med barnesikring av polypropylen med tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/001/NO (15 dispergerbare tabletter)
EU/1/02/246/002/NO (60 dispergerbare tabletter)
EU/1/02/246/003/NO (5 dispergerbare tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. januar 2003
Dato for siste fornyelse: 20. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Recordati Rare Diseases
Immeuble 'Le Wilson'
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERPAKNING AV KARTONG OG TABLETTBEHOLDER MERKING X 5 TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergerbare tabletter
Kargluminsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg kargluminsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

KUN til oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anvendes senest {MM/ÅÅÅÅ}
Kastes 3 måneder etter første åpning.
Åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Etter åpning av tablettbeholder: Oppbevares ikke i kjøleskap, og ikke over 30°C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/003/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Carbaglu 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERPAKNING AV KARTONG OG TABLETTBEHOLDER MERKING X 15
TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergerbare tabletter
Kargluminsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg kargluminsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

15 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

KUN til oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anvendes senest {MM/ÅÅÅÅ}
Kastes 3 måneder etter første åpning.
Åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Etter åpning av tablettbeholder: Oppbevares ikke i kjøleskap, og ikke over 30°C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Carbaglu 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERPAKNING AV KARTONG OG TABLETTBEHOLDER MERKING x 60
TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergerbare tabletter
Kargluminsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg kargluminsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

KUN til oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anvendes senest {MM/ÅÅÅÅ}
Kastes 3 måneder etter første åpning.
Åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Etter åpning av tablettbeholder: Oppbevares ikke i kjøleskap, og ikke over 30°C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Carbaglu 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
Carbaglu 200 mg dispergerbare tabletter
kargluminsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkningene, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Carbaglu er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Carbaglu
3. Hvordan du bruker Carbaglu
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Carbaglu
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Carbaglu er og hva det brukes mot

Carbaglu kan bidra til utskillelse av overskudd av ammoniakknivåer i plasma (høyt ammoniakknivå i blodet). Ammoniakk er spesielt giftig for hjernen og fører, i alvorlige tilfeller, til svekket bevissthet og til koma.

Hyperammonemi kan skyldes

- mangel på et spesifikt leverenzym, N-acetylglutamatsyntase. Pasienter med denne sjeldne forstyrrelsen er ikke i stand til å eliminere nitrogenavfall, som dannes etter å ha spist proteiner. Denne forstyrrelsen varer hele pasientens liv og behovet for behandling er derfor livslang.
- isovaleriansyreemi, metylmalonsyreemi eller propionsyreemi. Pasienter som lider av en av disse forstyrrelsene trenger behandling under hyperammonemikrisen.

2. Hva du må vite før du bruker Carbaglu

Bruk ikke Carbaglu

dersom du er allergisk overfor kargluminsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i Carbaglu (listet opp i avsnitt 6).

Ta ikke Carbaglu hvis du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Carbaglu.

Carbaglu-behandling skal kun gis under oppsyn av en lege som har erfaring med behandling av stoffskifteforstyrrelser.

Legen din vil evaluere din individuelle respons til kargluminsyre før en livslang behandling innledes. Dosen skal tilpasses individuelt for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma.

Din lege kan foreskrive arginintilskudd eller begrense ditt proteininntak.

For å følge opp din tilstand og behandlingen kan din lege undersøke lever, nyrer, hjerte og blod regelmessig.

Andre legemidler og Carbaglu

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Inntak av Carbaglu sammen med mat og drikke

Carbaglu skal tas oralt før måltider eller ernæringsprosedyrer.

Tablettene skal oppløses i minst 5 til 10 ml vann og tas straks. Oppløsningen har en litt syrlig smak.

Graviditet og amming

Carbaglus effekt på graviditet og foster er ikke kjent.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Utskillelse av kargluminsyre i morsmelk er ikke studert hos kvinner. Da kargluminsyre er påvist i melk fra diegivende rotter med potensielle toksiske effekter på avkommet deres, bør du imidlertid ikke amme barnet ditt hvis du tar Carbaglu.

Kjøring og bruk av maskiner

Effektene på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ukjent.

3. Hvordan du bruker Carbaglu

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vanlig dose:

Den innledende daglige dosen er vanligvis 100 mg per kilo kroppsvekt, opptil maksimum 250 mg per kilo kroppsvekt (hvis for eksempel vekten din er 10 kg, skal du ta 1 g pr. døgn, eller 5 tabletter), For pasienter som lider av mangel på N-acetylglutamatsyntase, på lang sikt, varierer vanligvis den daglige dosen mellom 10 mg og 100 mg per kilo kroppsvekt.

Din lege vil avgjøre hvilken dose som passer til deg for å opprettholde normale ammoniakknivåer i blodet ditt.

Carbaglu skal KUN gis gjennom munnen eller gjennom en sonde ned i magen (ved hjelp av sprøyte om nødvendig).

Når pasienten er i hyperammonemisk koma, gis Carbaglu ved hjelp en sprøyte (ved et raskt trykk) via sonden som brukes til å ernære deg.

Si ifra til legen din dersom du har nedsatt nyrefunksjon. Da bør den daglige dosen reduseres.

Dersom du tar for mye av Carbaglu

Rådfør deg med lege eller apotek.

Dersom du har glemt å ta Carbaglu

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Carbaglu

Ikke avbryt behandlingen med Carbaglu uten å informere legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er rapportert som følger: svært vanlige (forekommer hos flere enn én av 10 personer), vanlige (forekommer hos opptil én av 10 personer), mindre vanlige (forekommer hos opptil én av 100 personer), sjeldne (forekommer hos opptil én av 1000 personer), svært sjeldne (forekommer hos opptil én av 10 000 personer) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

- *Vanlige*: økt svette
- *Mindre vanlige*: bradykardi (langsom puls), diaré, feber, økte transaminaser, oppkast
- *Ikke kjent*: utslett

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Carbaglu

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tablettbeholderen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Etter åpning av tablettbeholder: Oppbevares ikke i kjøleskap, og ikke over 30°C.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Noter datoen da tablettbeholderen ble åpnet. Kastes 3 måneder etter første åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Carbaglu

- Virkestoff er kargluminsyre. Hver tablett inneholder 200 mg kargluminsyre.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hypromellose, krysskarmellosenatrium, vannfri kolloidal silika, natriumstearyl fumarat.

Hvordan Carbaglu ser ut og innholdet i pakningen

Carbaglu 200 mg tablett er en barreformet tablett med 4 graveringer på den ene siden med 3 delestreker.

Carbaglu kommer i en plast pakning på 5, 15 og 60 tabletter, som er låst med ett lokk med barnesikring.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux
Frankrike
Tlf: + 33 1 4773 6458
Faks: + 33 1 4900 1800

Tilvirker

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

eller

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

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

Österreich

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

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

Deutschland**Polska**

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

Portugal

Jaba Recordati S.A.
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.