

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbaglu 200 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 200 mg carginumaatzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

De tabletten zijn wit en langwerpig met drie inkepingen en met een inscriptie aan een kant.

De tablet kan in gelijke dosissen worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Carbaglu is geïndiceerd voor gebruik bij:

- hyperammonieëmie ten gevolge van primaire N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie.
- hyperammonieëmie ten gevolge van isovaleriaanacidemie
- hyperammonieëmie ten gevolge van methylmalonzuuracidemie
- hyperammonieëmie ten gevolge van propionacidemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Carbaglu behandeling moet toegediend worden onder toezicht van een arts ervaren in het behandelen van metabole aandoeningen.

Dosering

- Voor N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie:

Gebaseerd op klinisch onderzoek, mag de behandeling vanaf de eerste levensdag worden gestart. De aanvankelijke dagelijkse dosis moet 100 mg/kg tot 250 mg/kg indien nodig bedragen.

Daarna moet de behandeling individueel aangepast worden om een normaal ammonia plasmagehalte te waarborgen (zie sectie 4.4).

Op lange termijn, is het niet altijd noodzakelijk de dosis te verhogen in functie van het lichaamsgewicht, voor zover er een aangepaste metabole controle wordt bereikt; dagelijkse doses gaan van 10 mg/kg tot 100 mg/kg.

Gevoeligheidstest voor Carginumaatzuur

Het is aanbevolen de individuele gevoeligheid van carginumaatzuur te testen alvorens een langdurige behandeling te beginnen. Bijvoorbeeld :

- Voor een comateus kind, begin met een dosis van 100 tot 250 mg/kg/dag en meet de concentratie van het ammoniaplasm, minstens voor elke toediening; deze moet binnen enkele uren na het toedienen van Carbaglu genormaliseerd zijn.
- Voor een patiënt met matige hyperammonieëmie, geef een testdosis van 100 tot 200 mg/kg/dag gedurende 3 dagen met een constante inname van proteïnen en herhaaldelijke metingen van de concentratie ammoniaplasm (voor en 1 uur na een maaltijd); pas de dosis aan om de gehalten ammoniaplasm normaal te houden.

- Voor isovaleriaanacidemie, methylmalonzuuracidemie en propionacidemie: Starten met de behandeling bij hyperammoniëmie in patiënten met organische acidemie. De dagelijkse begindosis is 100 mg/kg, tot maximaal 250 mg/kg indien nodig. Daarna moet de dosering individueel worden aangepast om normale ammoniaplasmagehalten in stand te houden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis:

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Carbaglu aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Aanpassing van de dosering is vereist volgens GFR.

- Patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR 30-59 ml/min)
 - De aanbevolen initiële dosis is 50 mg/kg/dag tot 125 mg/kg/dag voor patiënten met hyperammoniëmie als gevolg van NAGS-deficiëntie of organische acidemie;
 - Bij langdurig gebruik ligt de dagelijkse dosis tussen 5 mg/kg/dag en 50 mg/kg/dag en dient deze op individuele basis te worden aangepast om de normale ammoniaplasmaspiegels te handhaven.
- Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR \leq 29 ml/min)
 - De aanbevolen initiële dosis is 15 mg/kg/dag tot 40 mg/kg/dag voor patiënten met hyperammoniëmie als gevolg van NAGS-deficiëntie of organische acidemie;
 - Bij langdurig gebruik ligt de dagelijkse dosis tussen 2 mg/kg/dag en 20 mg/kg/dag en dient deze op individuele basis te worden aangepast om de normale ammoniaplasmaspiegels te handhaven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Carbaglu voor de behandeling van pediatrische patiënten (geboorte tot een leeftijd van 17 jaar) met acute of chronische hyperammoniëmie als gevolg van NAGS-deficiëntie en acute hyperammoniëmie als gevolg van IVA, PA of MMA zijn vastgesteld, en op basis van deze gegevens worden aanpassingen in dosering bij zuigelingen niet noodzakelijk geacht.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is UITSLUITEND bedoeld voor oraal gebruik (inname via de mond of via een nasogastrische sonde, indien nodig met behulp van een injectiespuit).

Gebaseerd op farmacokinetische gegevens en klinische ervaring, is het aanbevolen de totale dagelijkse dosis in twee tot vier dosissen te verdelen en in te nemen voor maaltijden of voedingen. Door de tabletten te breken, verkrijgt men doorgaans de vereiste, aangepaste posologie. Soms kan het gebruik van één vierde van een tablet nuttig zijn om de door de arts voorgeschreven posologie aan te passen. De tabletten moeten in minimum 5-10 ml water worden opgelost en onmiddellijk worden ingenomen of door een snelle druk met een injectiespuit in het nasogastrisch kanaal worden toegediend.

De suspensie heeft een licht zurige smaak.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van carglumaatzuur is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.6 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Therapeutische monitoring

De plasmagehalten van ammonia en aminozuren dienen binnen normale grenzen gehouden te worden. Aangezien er weinig gegevens inzake de veiligheid van carglumaatzuur beschikbaar zijn, is een systematische controle van lever-, nier-, hartfuncties en hematologische parameters ten strengste aanbevolen.

Voedingsmanagement

Eiwitarmede voeding en een aanvulling van arginine kunnen aangewezen zijn in geval van lage eiwitolerantie.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis

De dosis Carbaglu moet worden verlaagd bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn voor carglumaatzuur geen klinische gegevens voorhanden over gebruik tijdens de zwangerschap.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst minimale ontwikkelingstoxiciteit uit (zie rubriek 5.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Hoewel niet bekend is of carglumaatzuur wordt uitgescheiden in borstvoeding, is het aangetroffen in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Daarom is het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van carglumaatzuur gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gemelde nadelige reacties worden hieronder vermeld, zowel op systeemorgaanklasse als op frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst

- Bijwerkingen bij N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie

Onderzoeken	<i>Soms</i> : verhoogde transaminasen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i> : verhoogde transpiratie <i>Niet bekend</i> : huiduitslag

- Bijwerkingen bij organische acidemie

Hartaandoeningen	<i>Soms</i> : bradycardie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Soms</i> : diarree, braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Soms</i> : koorts
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Niet bekend</i> : uitslag

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Bij één patiënt, behandeld met carglumaatzuur, waarbij de dosis verhoogd werd tot 750 mg/kg/dag, traden intoxicatiesymptomen op, hetgeen beschouwd kan worden als een sympathicomimetische reactie: tachycardie, overvloedig zweten, verhoogde bronchiale secreties, verhoogde lichaamstemperatuur en rusteloosheid. Deze symptomen verdwenen na een dosisvermindering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Amino-zuren en derivaten; ATC code: A16A-A05

Werkingsmechanisme

Carglumaatzuur is een analoge structuur van N-acetylglutamaat, welke de natuurlijke activator is van carbamoylfosfaat synthetase, het eerste enzym van de ureumcyclus.

Het werd aangetoond dat carglumaatzuur *in vitro* levercarbamoylfosfaat synthetase activeert. Ondanks een lagere affiniteit van carbamoylfosfaat synthetase voor carglumaatzuur dan voor N-acetylglutamaat, bleek carglumaatzuur *in vivo* toch carbamoylfosfaat synthetase te stimuleren en veel efficiënter te zijn dan N-acetylglutamaat voor de bescherming tegen ammonia-intoxicatie bij ratten. Dit kan uitgelegd door de volgende observaties :

- i) Het mitochondrionmembraan is beter doordringbaar voor carglumaatzuur dan voor N-acetylglutamaat.
- ii) Carglumaatzuur is meer bestendig dan N-acetylglutamaat tegen hydrolyse door amino-acylase, aanwezig in de cytosol.

Farmacodynamische effecten

Andere studies werden op ratten uitgevoerd onder andere experimentele condities waardoor de aanwezigheid van ammonia verhoogd werd (verhongering, proteïnevrij dieet of dieet met hoog proteïnegehalte). Hieruit bleek dat carglumaatzuur de gehalten van bloedammonia deed dalen en de ureumgehalten in het bloed en de urine deed stijgen, terwijl de inhoud van de lever aan carbamoylfosfaat synthetase activatoren aanzienlijk steeg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met N-acetylglutamaat synthetasedeficiëntie, bleek dat carglumaatzuur een snelle normalisatie van de plasma ammoniaspiegels met zich meebracht, gewoonlijk in minder dan 24 uur.

Als de behandeling begonnen werd vóór een permanente hersenschade, bleken de patiënten een normale groeicursus en psychomotorische ontwikkeling te hebben. Bij patiënten met organische acidemie (pasgeborenen en niet-pasgeborenen) veroorzaakt de behandeling met carglumaatzuur een snelle daling van het ammoniaplasmagehalte waardoor het risico van neurologische complicaties afnam.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van carglumaatzuur werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers die zowel radiogelabeld als niet-gelabeld product hebben gebruikt.

Absorptie

Na een enkele orale dosis van 100 mg/kg lichaamsgewicht wordt naar schatting 30% van het carglumaatzuur geabsorbeerd. Op dat dosisniveau bereikte de plasmaconcentratie de piek op 2,6 µg/ml (mediaan; bereik 1,8-4,8) bij 12 vrijwilligers die Carbaglu kregen toegediend na 3 uur (mediaan; bereik 2-4).

Distributie

De plasma-eliminatiecurve van carglumaatzuur is bifasisch met een snelle fase gedurende de eerste 12 uur na toediening gevolgd door een trage fase (terminale halfwaardetijd tot maximaal 28 uur). Diffusie in erythrocyten bestaat niet. Proteïnebinding werd niet bepaald.

Biotransformatie

Een proportie van carglumaatzuur wordt gemetaboliseerd. Er wordt gesuggereerd dat afhankelijk van hun activiteit, de bacteriële darmflora kunnen bijdragen tot het initiëren van het degradatieproces, hetgeen leidt tot een variabele mate van metabolisme van de molecuul. Eén metaboliet die is geïdentificeerd in de faeces is glutaminezuur. Metabolieten zijn te vinden in plasma met een piek na 36-48 uur en een zeer trage afname (halfwaardetijd ongeveer 100 uur). Het eindproduct van carglumaatzuurmetabolisme is kooldioxide dat wordt geëlimineerd via de longen.

Eliminatie

Na een enkele orale dosis van 100 mg/kg lichaamsgewicht, wordt 9% van de dosis onveranderd uitgescheiden in de urine en maximaal 60% in de faeces.

Plasmagehaltes van carglumaatzuur werden bij patiënten van alle leeftijdscategorieën, gaande van pasgeborenen tot adolescenten, behandeld met verschillende dagelijkse dosissen (7 – 122 mg/kg/dag), gemeten. Hun gehalte was consequent met deze gemeten bij gezonde volwassenen, zelfs bij de groep van de pasgeborenen. Wat ook de dagelijkse dosis was, in 15 uren daalden ze langzaam tot gehalten rond de 100 ng/ml.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van carglumaatzuur bij patiënten met een nierfunctiestoornis werd vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie na orale toediening van één enkele dosis Carbaglu 40 mg/kg of 80 mg/kg. De C_{\max} en AUC_{0-T} van carglumaatzuur worden in de onderstaande tabel samengevat. De geometrisch gemiddelde verhouding (90%-BI) van AUC_{0-T} bij patiënten met een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis ten opzichte van geselecteerde controlepatiënten met een normale nierfunctie was respectievelijk ongeveer 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) en 6,9 (4,79; 9,96). De renale klaring (CL_r) daalde respectievelijk 0,79-, 0,53- en 0,15-voudig bij patiënten met een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Er wordt van uitgegaan dat de farmacokinetische veranderingen van carglumaatzuur, gepaard gaande met een verminderde nierfunctie, klinisch relevant zijn, en dat aanpassing van de dosering gerechtvaardigd zou zijn bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis [zie Dosering en wijze van toediening (4.2)].

Gemiddelde (\pm SD) C_{\max} en AUC_{0-T} van carglumaatzuur na toediening van één enkele orale dosis Carbaglu 80 mg/kg of 40 mg/kg bij patiënten met een nierfunctiestoornis en gemitachte controlepatiënten met een normale nierfunctie

Farmacokinetische parameters	Normale functie (1a) N=8	Lichte stoornis N=7	Matige stoornis N=6	Normale functie (1b) N=8	Ernstige stoornis N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{\max} (ng/ml)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC_{0-T} (ng*u/ml)	28312,7 (6204,1)	53559,3 (20267,2)	80543,3 (22587,6)	20212,0 (6185,7)	144924,6 (65576,0)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische studies inzake veiligheid toonden aan dat Carbaglu, oraal toegediend aan dosissen van 250, 500, 1000 mg/kg geen statistisch significant effect hadden op de ademhaling, centraal zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem.

Carbaglu toonde geen significante mutagene activiteit in een batterij genotoxiciteitstesten uitgevoerd *in vitro* (Ames test, menselijke lymfocyt metafase analyse) en *in vivo* (micronucleus test bij de rat).

Een enkele dosis van carglumaatzuur tot 2800 mg/kg oraal en 239 mg/kg intraveneus veroorzaakte geen enkel geval van sterfte of abnormale klinische symptomen bij de volwassen rat. Bij pasgeboren ratten die dagelijks carglumaatzuur door orale sondevoeding gedurende 18 dagen toegediend kregen, zowel als bij jonge ratten die dagelijks carglumaatzuur gedurende 26 weken toegediend kregen, werd het No Observed Effect Level (NOEL) vastgesteld op 500 mg/kg/dag en het No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) op 1000 mg/kg/dag.

Er zijn geen bijwerkingen opgemerkt op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Bij ratten en konijnen zijn geen aanwijzingen gezien van embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniciteit tot maternotoxische doses die leiden tot een blootstelling van vijftig keer in vergelijking met mensen bij ratten en zeven keer bij konijnen. Carglumaatzuur wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten en hoewel de ontwikkelingsparameters niet werden beïnvloed, was er enige invloed op het lichaamsgewicht / de gewichtstoename bij pups die werden gezoogd door vrouwtjes behandeld met 500 mg/kg/dag en een hoger sterftecijfer van pups van vrouwtjes behandeld met 2000 mg/kg/dag, een dosis die maternotoxiciteit veroorzaakte. De systemische blootstellingen van de moeders na 500 en 2000 mg/kg/dag waren vijftientwintig keer en zeventig keer de verwachte menselijke blootstelling.

Studies inzake de carcinogeniteit met carglumaatzuur werden niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijn cellulose
natriumlaurilsulfaat
hypromellose
natriumcroscarmellose
silica watervrij colloïdaal
natriumstearylumaraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Na de eerste opening van de tablettenverpakking: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2° C - 8° C).

Na de eerste opening van de tablettenverpakking:

Niet in de koelkast bewaren.

Niet bewaren boven 30°C.

Houd de verpakking goed gesloten om vocht te vermijden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5-, 15- of 60- hoge dichtheid polyethyleen tablettenverpakkingen gesloten door een kindvriendelijke polypropyleen dop met een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/246/001 (15 dispergeerbare tabletten)

EU/1/02/246/002 (60 dispergeerbare tabletten)

EU/1/02/246/003 (5 dispergeerbare tabletten)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2003

Datum van laatste verlenging: 20 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTVERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

of

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENSTE KARTON EN TABLETVERPAKKING ETIKET X 5 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbaglu 200 mg dispergeerbare tabletten
Carglumaatzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat 200 mg carglumaatzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

UITSLUITEND voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN) INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}
Weggoeien 3 maanden na de eerste opening.
Geopend op:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2° C - 8° C).

Na de eerste opening van de tablettenverpakking: Niet in de koelkast bewaren. Niet bewaren boven 30°C.

Houd de verpakking goed gesloten om vocht te vermijden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/246/003

13. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENSTE KARTON EN TABLETVERPAKKING ETIKET X 15 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbaglu 200 mg dispergeerbare tabletten
Carglumaatzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat 200 mg carglumaatzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

15 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

UITSLUITEND voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN) INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}
Weggoeien 3 maanden na de eerste opening.
Geopend op:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2° C - 8° C).

Na de eerste opening van de tablettenverpakking: niet in de koelkast bewaren. Niet bewaren boven 30°C.

Houd de verpakking goed gesloten om vocht te vermijden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/246/001

13. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENSTE KARTON EN TABLETVERPAKKING ETIKET x 60 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carbaglu 200 mg dispergeerbare tabletten
Carglumaatzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat 200 mg carglumaatzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

UITSLUITEND voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN) INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}
Weggoeien 3 maanden na de eerste opening.
Geopend op:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2° C - 8° C).

Na de eerste opening van de tablettenverpakking:
Niet in de koelkast bewaren. Niet bewaren boven 30°C.
Houd de verpakking goed gesloten om vocht te vermijden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/246/002

13. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Carbaglu 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Carbaglu 200 mg dispergeerbare tabletten
carglumaatzuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Carbaglu en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Carbaglu en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Carbaglu kan helpen bij het elimineren van overmatige ammoniaplasmagehaltes (hoog ammoniakgehalte in het bloed). Ammonia is uiterst giftig voor de hersenen en veroorzaakt in ernstige gevallen bewustzijnsvermindering en coma.

Hyperammoniëmie kan veroorzaakt worden door

* het ontbreken van een specifiek leverenzym N-acetylglutamaat synthetase. Patiënten met deze zeldzame aandoening kunnen daardoor geen stikstofafval verwijderen, dat zich opstapelt na het eten van eiwitten. Deze aandoening zal het volledig leven van de getroffen patiënt aanhouden en daarom moet deze behandeling levenslang worden genomen.

* isovaleriaanacidemie, methylmalonzuuracidemie en propionacidemie. Patiënten die lijden aan een van deze aandoeningen moeten behandeld worden tijdens de hyperammoniëmieaanval.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor carglumaatzuur of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem dit middel niet in als u borstvoeding geeft

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

De Carbaglu behandeling moet toegediend worden onder toezicht van een arts, ervaren in het behandelen van metabole aandoeningen.

Uw arts zal uw individuele gevoeligheid voor carglumaatzuur vaststellen alvorens een behandeling op lange termijn te beginnen.

De dosis is individueel aangepast om normale ammoniaplasmagehaltes te behouden.

Uw arts kan aanvullende arginine voorschrijven of uw eiwittoename beperken.

Om uw conditie en uw behandeling te volgen, kan uw arts regelmatig uw lever, uw nieren, uw hart en uw bloed onderzoeken.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Carbaglu nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Carbaglu moet vóór maaltijden of voedingen oraal worden ingenomen.

De tabletten moeten worden opgelost in minimaal 5 tot 10 ml water en onmiddellijk worden ingenomen. De suspensie heeft een iets zure smaak.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van Carbaglu op zwangerschap en het ongeboren kind zijn niet bekend.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De uitscheiding van carginumaatzuur in borstvoeding is niet bestudeerd bij vrouwen. Desondanks, daar is gebleken dat carginumaatzuur aanwezig is in de melk van zogende ratten met mogelijk toxische gevolgen voor hun pups die de voeding krijgen, dient u uw baby geen borstvoeding te geven als u Carbaglu gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te besturen, zijn niet bekend.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

- De aanvankelijke dagelijkse dosis is doorgaans 100 mg per kilogram lichaamsgewicht, tot een maximum van 250 mg per kilogram lichaamsgewicht (bijvoorbeeld, wanneer u 10 kg weegt, dient u 1 g per dag, of 5 tabletten te nemen)
- Voor patiënten die lijden aan N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie bedraagt de dagelijkse dosis op lange termijn gewoonlijk 10 mg tot 100 mg per kilogram lichaamsgewicht.

Uw arts zal de dosis bepalen die voor u is aangepast om normale ammoniagehaltes in uw bloed te behouden.

Carbaglu mag UITSLUITEND via de mond of via een voedingssonde in de maag worden gebracht (indien nodig met behulp van een injectiespuit).

Als de patiënt zich in een hyperammoniëmie coma bevindt, moet Carbaglu door een snelle druk met een injectiespuit in de sonde die is opgezet en wordt gebruikt om u te voeden worden toegediend.

Vertel het uw arts als u een verminderde nierfunctie heeft. Uw dagelijkse dosis moet worden verlaagd.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vraag uw arts of apotheker om raad.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Carbaglu zonder hiervan uw arts op de hoogte te brengen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen werden als volgt gerapporteerd: zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers), vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers), soms (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers), zelden (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers), zeer zelden (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- *Vaak:* verhoogde transpiratie
- *Soms:* bradycardie (een vertraagde hartslag), diarree, koorts, verhoogde transaminasen, braken
- *Niet bekend:* huiduitslag

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2° C - 8° C).

Na de eerste opening van verpakking: Niet in de koelkast bewaren. Niet bewaren boven 30°C.

Houd de verpakking goed gesloten om vocht te vermijden.

Schrijf de openingsdatum op de tablettenverpakking. Gooi de verpakking weg 3 maanden na de eerste opening.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in de middel is carglumaatzuur. Elke tablet bevat 200 mg carglumaatzuur.

- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, hypromellose, croscarmellose natrium, siliciumdioxide colloïdaal watervrij, natriumstearyl fumarate.

Hoe ziet Carbaglu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Carbaglu 200 mg tablet is een langwerpige tablet, met 4 stempels aan een kant en met 3 breukgleuven. Carbaglu is beschikbaar in plastic verpakkingen met 5, 15 of 60 tabletten gesloten met een kindvriendelijke dop.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.