

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg carginuminsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet

Tabletterne er hvide og aflange med tre brudriller og præget på den ene side.

Tabletten kan opdeles i lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Carbaglu er indiceret til behandling af

- Hyperammonæmi på grund af primær N-acetylglutamatsyntasemangel.
- Hyperammonæmi på grund af isovalerianeacidæmi.
- Hyperammonæmi på grund af methylmalonacidæmi.
- Hyperammonæmi på grund af propionacidæmi.

4.2 Dosering og administration

Carbaglubehandling skal initieres under overvågning af en læge med erfaring i behandling af metaboliske sygdomme.

Dosering:

- N-acetylglutamatsyntasemangel:

Baseret på klinisk erfaring kan behandlingen begynde så tidligt som første levedag.

Den indledende daglige dosis bør være 100 mg/kg, op til 250 mg/kg, om nødvendigt.

Den bør derefter justeres individuelt med henblik på at opretholde normale ammoniak plasmaniveauer (se afsnit 4.4).

I det lange løb behøver det ikke at være nødvendigt at øge dosis i henhold til legemsvægt, så længe tilstrækkelig metabolisk kontrol opnås; daglige dosisområde fra 10 mg/kg til 100 mg/kg.

Carginuminsyre-responstest

Det anbefales at teste individuelt respons på carginuminsyre, inden der indledes længevarende behandling. Som for eksempel :

- Hos et komatøst barn startes med en dosis på 100 til 250 mg/kg/dag og ammoniak plasmakoncentration måles i det mindste før hver indgivelse; den skulle normaliseres indenfor et par timer efter start med Carbaglu.
- Hos en patient med moderat hyperammonæmi gives en testdosis på 100 til 200 mg/kg/dag i 3 dage med en konstant proteinindtagelse og udførelse af gentagne bestemmelser af ammoniak plasmakoncentration (før og 1 time efter et måltid). Justér dosis for at kunne opretholde normale ammoniak plasmaniveauer.

- Isovaleriansyreæmi, methylmalonsyreæmi og propionacidæmi:

Behandlingen skal starte ved hyperammonæmi hos patienter med organisk acidæmi. Den initiale daglige dosis skal være 100 mg/kg, op til 250 mg/kg hvis nødvendigt.

Dosis skal dernæst justeres individuelt for at opretholde normale plasmaniveauer af ammoniak (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion:

Forsigtighed tilrådes ved administration af Carbaglu til patienter med nedsat nyrefunktion.

Dosisjustering er nødvendig i henhold til GFR.

- Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min)
 - Den anbefalede startdosis er 50 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag for patienter med hyperammonæmi på grund af NAGS-mangel eller organisk acidæmi
 - Ved langtidsbrug vil den daglige dosis være i området fra 5 mg/kg/dag til 50 mg/kg/dag og bør justeres individuelt for at opretholde normale ammoniak plasmaniveauer
- Patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR ≤ 29 ml/min)
 - Den anbefalede startdosis er 15 mg/kg/dag til 40 mg/kg/dag for patienter med hyperammonæmi på grund af NAGS-mangel eller organisk acidæmi
 - Ved langtidsbrug vil den daglige dosis være i området fra 2 mg/kg/dag til 20 mg/kg/dag og bør justeres individuelt for at opretholde normale ammoniak plasmaniveauer.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effektiviteten af Carbaglu til behandling af pædiatriske patienter (fra fødsel til 17 år) med akut eller kronisk hyperammonæmi på grund af NAGS-mangel og akut hyperammonæmi på grund af IVA, PA eller MMA er blevet fastslået, og baseret på disse data. Dosisjusteringer hos nyfødte skønnes ikke nødvendige.

Administration:

Dette lægemiddel er KUN til oral anvendelse (indtagelse eller via nasogastrisk sonde vha. en sprøjte, hvis det er nødvendigt).

Baseret på farmakokinetiske data og klinisk erfaring anbefales det, at opdele den totale daglige dosis i to til fire doser, der gives inden måltider eller madning. Brækken tabletterne i halve tillader de fleste af de påkrævede doseringsjusteringer. En gang imellem kan brugen af kvarte tabletter også være anvendelig for at justere doseringen, ordineret af lægen.

Tabletterne skal dispergeres i et minimum af 5-10 ml vand og straks indtages eller gives ved et hurtigt tryk gennem en sprøjte via en nasogastrisk tube.

Suspensionen har en let syrlig smag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i afsnit 6.1.

Amning under brug af carginuminsyre er kontraindiceret (se pkt. 4.6 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Terapeutisk monitorering

Plasmaniveauer af ammoniak og aminosyrer bør opretholdes indenfor de normale grænser.

Da der foreligger meget få data om sikkerheden ved carginuminsyre, anbefales systematisk overvågning af lever- og nyreparametre, kardielle funktioner og hæmatologiske parametre.

Ernæringsstyring

Proteinrestriktion og tilskud af arginin kan være indiceret i tilfælde af lav proteintolerance.

Anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion

Dosis af Carbaglu skal reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for carginuminsyre under graviditet. Dyreforsøg har påvist minimal udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

Amning

Selvom det ikke vides, om carginuminsyre udskilles i human brystmælk, er stoffet blevet påvist i mælken fra ammende rotter (se pkt. 5.3). Derfor er det kontraindiceret at amme under brug af carginuminsyre (se pkt. 4.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De rapporterede bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

- Bivirkninger ved N-acetylglutamatsyntasemangel

Undersøgelser	<i>Ikke almindelig</i> : forhøjede aminotransferaser
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig</i> : øget svedtendens <i>Ikke kendt</i> : udslæt

- Bivirkninger ved organisk acidæmi

Hjerte	<i>Ikke almindelig</i> : bradykardi
Mave-tarm-kanalen	<i>Ikke almindelig</i> : diarré, opkastning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Ikke almindelig</i> : pyreksi
Hud og subkutane væv	<i>Ikke kendt</i> : udslæt

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos en patient behandlet med cargluminsyre, hvor dosis blev øget op til 750 mg/kg/dag, forekom der forgiftningssymptomer, som kan karakteriseres som en sympatomimetisk reaktion: Tachycardi, kraftig sveden, øget bronchial sekretion, øget legemstemperatur og hvileløshed. Disse symptomer fortog sig, da først dosis blev sat ned.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Aminosyrer og derivater; ATC Kode: A16A A05

Virkningsmekanisme

Cargluminsyre er en strukturel analog til N-acetylglutamat, som er den naturligt forekommende aktivator af carbamoylfosfatsyntetase, det første enzym i ureacyklussen.

Cargluminsyre har vist sig *in vitro* at aktivere leverens carbamoylfosfatsyntetase. På trods af en lavere affinitet for carbamoylfosfatesyntetase overfor carginuminsyre end overfor N-acetylglutamat, har carginuminsyre *in vivo* vist sig at stimulere carbamoylfosfatesyntetase og at være langt mere effektiv end N-acetylglutamat til at beskytte mod ammoniakforgiftning hos rotter. Dette kunne forklares ved følgende iagttagelser:

- i) Mitochondriemembranen gennemtrænges lettere af carginuminsyre end af N-acetylglutamat
- ii) Carginuminsyre er mere resistent end N-acetylglutamat overfor hydrolyse med aminoacylase tilstede i cytosolen.

Farmakodynamisk virkning

Andre undersøgelser er blevet gennemført på rotter under forskellige eksperimentelle tilstande, ledende til øget tilgængelighed af ammoniak (sulttilstand, proteinfri eller højprotein kost). Carginuminsyre viste sig at nedsætte ammoniakniveauerne i blodet og øge ureaniveauerne i blod og urin, medens leverens indhold af carbamoylfosfatsyntetaseaktivatorer var signifikant øgede.

Klinisk virkning og sikkerhed

Hos patienter med N-acetylglutamatsyntase mangel, viste carginuminsyre sig at inducere en hurtig normalisering af plasma ammoniakniveauer, sædvanligvis indenfor 24 timer. Når behandlingen blev igangsat inden nogen permanent hjerneskade, udviste patienterne normal vækst og psykomotorisk udvikling.

Hos patienter med organisk acidæmi (nyfødte og ikke-nyfødte) inducerede behandling med carginuminsyre en hurtig reduktion af plasmaniveauet af ammoniak, hvilket reducerer risikoen for neurologiske komplikationer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Carginuminsyres farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske, mandlige frivillige ved anvendelse af både radioaktivt mærket og umærket stof.

Absorption:

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg/kg kropsvægt estimeres det, at omtrent 30% af carginuminsyren absorberes. Ved dette dosisniveau, givet som Carbaglu tabletter til 12 frivillige, blev der opnået maksimale plasmakoncentrationer på 2,6 µg/ml (median; værdier mellem 1,8 og 4,8) efter 3 timer (median; værdier mellem 2 og 4).

Fordeling:

Plasmaeliminationskurven for cargluminsyre er bifasisk med en hurtig fase over de første 12 timer efter administrering efterfulgt af en langsom fase (terminal halveringstid op til 28 timer).

Diffusion ind i erythrocytter forekommer ikke. Proteinbinding er ikke fastlagt.

Biotransformation

En del af cargluminsyre metaboliseres. Det er antydnet, at afhængig af aktiviteten kan den intestinale bakterielle flora bidrage til initieringen af nedbrydningsprocessen, hvilket medfører en variabel grad af metabolisme af molekylet. Glutaminsyre er en metabolit, der er identificeret i fæces. Metabollitter kan måles i plasma i maksimale niveauer efter 36-48 timer og med en meget langsom nedbrydning (halveringstid omkring 100 timer).

Slutproduktet af cargluminsyremetabolisme er carbondioxid, som elimineres gennem lungerne.

Elimination:

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg/kg kropsvægt udskilles 9% af dosen uomdannet i urinen og op til 60% i fæces.

Plasmaniveauer af cargluminsyre blev målt hos patienter i alle aldersgrupper, fra nyfødte spædbørn til halvvoksne, behandlet med forskellige daglige doser (7 – 122 mg/kg/dag). Deres område var konsistent med dem, der blev målt hos raske voksne, selv hos nyfødte spædbørn. Uanset den daglige dosis gik de langsomt ned i løbet af 15 timer til niveauer omkring 100 ng/ml.

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af cargluminsyre hos personer med nedsat nyrefunktion blev sammenlignet med personer med normal nyrefunktion efter oral administration af en enkelt dosis Carbaglu 40 mg/kg eller 80 mg/kg. C_{max} og AUC_{0-T} for cargluminsyre er opsummeret i nedenstående tabel. Det geometriske middelforhold (90 % CI) af AUC_{0-T} hos personer med let, moderat og svær nyreinsufficiens i forhold til dem hos deres matchede kontrolpersoner med normal nyrefunktion var ca. 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) hhv. 6,9 (4,79, 9,96). Renal clearance (CL_r) faldt med 0,79-, 0,53- og 0,15 gange hos henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Det vurderes, at farmakokinetiske ændringer af cargluminsyre ledsaget af nedsat nyrefunktion er klinisk relevante, og dosisjustering af dosis vil være berettiget hos personer med moderat og svært nedsat nyrefunktion [se Dosering og indgivelsesmåde (4.2)].

Gennemsnitlig (± SD) C_{max} og AUC_{0-T} for cargluminsyre efter en enkelt oral dosis administration af Carbaglu 80 mg/kg eller 40 mg/kg hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og matchede kontrolpersoner med normal nyrefunktion

PK parametre	Normal funktion (1a) N=8	Let nedsat N=7	Moderat nedsat N=6	Normal funktion (1b) N=8	Svært nedsat 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*h/ml)	28312,7 (6204,1)	53559,3 (20267,2)	80543,3 (22587,6)	20212,0 (6185,7)	144924,6 (65576,0)

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsmæssige farmakologiske undersøgelser har vist, at Carbaglu administreret oralt i doser på 250, 500, 1000 mg/kg ikke havde nogen statistisk signifikant virkning på respiration, centralnervesystem og kardiovaskulære system.

Carbaglu viste ingen signifikant mutagen aktivitet i et batteri af genotoksiske tests udført *in vitro* (Ames test, human lymfocyt metafase analyse) og *in vivo* (mikronucleustest på rotter).

Enkeltdosis af carginuminsyre op til 2800 mg/kg oralt og 239 mg/kg intravenøst inducerede ikke nogen mortalitet eller abnorme kliniske tegn hos voksne rotter. Hos nyfødte rotter, der fik daglig carginuminsyre ved oral gavage i 18 dage såvel som hos unge rotter, der fik daglig carginuminsyre i 26 uger, blev der fastlagt en No Observed Effect Level (NOEL) ved 500 mg/kg/dag og en No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) blev fastlagt ved 1000 mg/kg/dag.

Der er ikke observeret nogen bivirkninger på den mandlige eller den kvindelige fertilitet. Hos rotter og kaniner var der ingen tegn på embryotoksicitet, føtotoksicitet eller teratogenicitet ved op til modertoksiske doser, der for rotter gav halvtreds ganges eksponering sammenlignet med humane doser og syv gange for kaniner. Carginuminsyre udskilles i mælken hos ammende rotter, og selvom udviklingsparametre var upåvirkede, var der somme tider en effekt på kropsvægt/forøgelse af kropsvægt hos unger, der døde ved mødre behandlet med 500 mg/kg/dag og en højere mortalitet hos unger af mødre behandlet med 2000 mg/kg/dag, en modertoksisk dosis. Den systemiske eksponering hos mødrene efter 500 og 2000 mg/kg/dag var 25 og 70 gange den forventede humane eksponering.

Der er ikke foretaget nogen carcinogenicitetsundersøgelse med carginuminsyre.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
natriumlaurylsulfat
hypromellose
croscarmellosenatrium
silica, kolloid vandfri
natriumstearylfumarat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

36 måneder
Efter den første åbning af tabletbeholderen: 3 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)

Efter den første åbning af tabletbeholderen:

Må ikke nedkøles.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 stk., 15 stk. eller 60 stk. tabletbeholdere af højdensitetspolyethylen lukket med et børnesikkert låg af polypropylen med en tørrende enhed.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/001 (15 dispergibel tabletter)
EU/1/02/246/002 (60 dispergibel tabletter)
EU/1/02/246/003 (5 dispergibel tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE /FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 24. januar 2003
Dato for fornyelse: 20. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F – 92800 Puteaux
Frankrig

Eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af **PSUR's** for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTONÆSKE OG ETIKET PÅ TABLETBEHOLDER X 5 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergibel tabletter
Cargluminsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg cargluminsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

5 dispergibel tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

KUN til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}
Bortskaffes 3 måneder efter første åbning.
Åbnet:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)

Efter den første åbning af tabletbeholderen: Må ikke nedkøles. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVER EN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/003

13. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Carbaglu 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTONÆSKE OG ETIKET PÅ TABLETBEHOLDER X 15 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergibel tabletter
Cargluminsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg cargluminsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

15 dispergibel tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

KUN til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}
Bortskaffes 3 måneder efter første åbning.
Åbnet:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)

Efter den første åbning af tabletbeholderen: Må ikke nedkøles. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVER EN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/001

13. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Carbaglu 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTONÆSKE OG ETIKET PÅ TABLETBEHOLDER X 60 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Carbaglu 200 mg dispergibel tabletter
Cargluminsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg cargluminsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

60 dispergibel tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

KUN til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}
Bortskaffes 3 måneder efter første åbning.
Åbnet:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)

Efter første åbning af tabletbeholderen: Må ikke nedkøles, må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVER EN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/246/002

13. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Carbaglu 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Carbaglu 200 mg dispergibel tabletter cargluminsyre

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, fordi den indeholder vigtige oplysninger til Dem.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Carbaglu til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De/du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre. Dette inkluderer bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Carbaglus virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Carbaglu
3. Sådan skal De tage Carbaglu
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Carbaglu
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. CARBAGLUS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Carbaglu kan medvirke til eliminere usædvanligt høje niveauer af ammoniak i blodet (hyperammonæmi). Ammoniak er især toksisk for hjernen og fører i alvorlige tilfælde til nedsat bevidsthed og koma.

Hyperammonæmi kan skyldes

- mangel på et specifikt leverenzym, N-acetylglutamatsyntase. Patienter med denne sjældne lidelse er ikke istand til at udskille nitrogen (kvælstof), der hober sig op efter indtagelse af protein. Denne lidelse kan ikke kureres, og behovet for behandling er derfor livslangt.
- isovaleriansyreæmi, methylmalonsyreæmi eller propionacidæmi. Patienter, der lider af en af disse sygdomme, har behov for behandling under hyperammonæmi-krisen.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE CARBAGLU

Tag ikke Carbaglu

hvis De er allergisk over for cargluminsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6). De må ikke tage Carbaglu, mens De ammer.

Advarsler og forholdsregler Tal med Deres læge eller apotekspersonalet, før De tager Carbaglu. Carbaglubehandling skal indledes under overvågning af en læge, der har erfaring i behandlingen af metaboliske sygdomme.

Deres læge vil vurdere, hvordan De reagerer på behandling med cargluminsyre, inden længerevarende behandling indledes.

Dosis skal justeres individuelt for at kunne opretholde normale ammoniakniveauer i blodet.

Deres læge kan ordinere tilskud af arginin eller begrænse Deres indtagelse af protein.

For at følge op på Deres tilstand og behandling vil Deres læge måske regelmæssigt undersøge leveren, nyrerne, hjertet og blodet.

Brug af andre lægemidler sammen med Carbaglu

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger andre lægemidler eller har brugt det for nylig.

Carbaglu sammen med mad og drikke

Carbaglu skal tages gennem munden inden måltider eller fødeindtagelse.

Tabletterne skal opløses i mindst 5 til 10 ml vand og tages med det samme. Opslæmningen har en let syrlig smag.

Graviditet og amning

Carbaglus effekt på graviditet og det ufødte barn er ukendt.

Spørg Deres læge eller apotekspersonale til råds, før De tager dette lægemiddel, hvis De er gravid eller ammer, tror De kan være gravid eller planlægger at blive gravid.

Det er ikke undersøgt, om carginuminsyre udskilles i brystmælk hos kvinder. Ikke desto mindre bør De ikke amme Deres barn, hvis De tager Carbaglu, da tilstedeværelse af carginuminsyre er blevet påvist i mælken hos ammende rotter med potentielt toksiske virkninger for ungerne.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Virkninger på evnen til at køre bil og betjene maskiner er ukendt.

3.

Sådan skal De tage Carbaglu

Tag altid denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Den sædvanlige dosis:

- Den indledende daglige dosis er sædvanligvis 100 mg pr. kilo legemsvægt, op til maksimalt 250 mg pr. kilo legemsvægt (f.eks. hvis De vejer 10 kg, skal De tage 1 g om dagen, eller 5 tabletter),
- Til patienter, der lider af N-acetylglutamatsyntasemangel, vil den daglige dosis sædvanligvis ligge i intervallet fra 10 mg til 100 mg pr. kilo legemsvægt.

Deres læge vil fastlægge den dosis, der er passende for Dem for at kunne opretholde normale ammoniakniveauer i Deres blod.

Carbaglu må KUN indtages gennem munden eller via en ernæringssonde ned i maven (ved brug af en sprøjte, hvis det er nødvendigt).

Når patienten er i hyperammonæmisk coma, gives Carbaglu ved et hurtigt tryk gennem en sprøjte via den sonde, der er lagt for at ernære Dem.

Fortæl det til Deres læge, hvis De lider af nedsat nyrefunktion. Deres daglige dosis bør reduceres.

Hvis De har taget for meget Carbaglu

Spørg lægen eller apoteket til råds.

Hvis De har glemt at tage Carbaglu

Tag ikke en dobbelt dosis for at udligne for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Carbaglu

De må ikke holde op med at tage Carbaglu uden at informere lægen.
Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Som alle lægemidler kan denne medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger blev rapporteret som følger: meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer), almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer), ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer), sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1000), meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- *Almindelig*: øget svedtendens
- *Ikke almindelig*: langsom hjerteaktion (puls), diarré, feber, forhøjede aminotransferaser, opkastning
- *Ikke kendt*: udslæt

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen **efter EXP** Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C)

Efter første åbning af tabletbeholderen: Må ikke nedkøles. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket som beskyttelse mod fugt.

Skriv datoen for åbning på tabletbeholderen. Bortskaffes 3 måneder efter første åbning.

Smid ikke medicin ud i spildevandet eller husholdningsaffaldet. Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Carbaglu indeholder:

- Aktivt stof: carginuminsyre. Hver tablet indeholder 200 mg carginuminsyre

- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, hypromellose, croscarmelosenatrium, silica, kolloid vandfri, natriumstearyl fumarat.

Udseende og pakningsstørrelser

Carbaglu 200 mg tablet er en aflang tablet med 4 huller på den ene side og med 3 brudriller.

Carbaglu leveres i en plastbeholder med 5, 15 og 60 tabletter, som er lukket med et børnesikkert låg.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrig
Tel: + 33 1 4773 6458
Fax: + 33 1 4900 1800

Fremstiller

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

Eller

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

Hvis De vil have yderligere oplysninger om denne medicin skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Denne indlægsseddel blev senest revideret

De kan finde yderligere information om Carbaglu på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.