

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbaglu 200 mg dispergoituvat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 200 mg kargluumihappoa.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti
Tabletit ovat valkoisia, pitkulaisia ja niissä on 3 katkaisulovea ja merkintä toisella puolella.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Carbaglu-valmistetta käytetään

- Primaarisesta N-asetyyli glutamaattisyntaasin puutteesta johtuvan hyperammonemian hoitoon.
- Isovaleriaanahappoverisyydestä johtuvan hyperammonemian hoitoon.
- Metyylimalonihappoverisyydestä johtuvan hyperammonemian hoitoon.
- Propionihappoverisyydestä johtuvan hyperammonemian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Carbaglu-hoito tulee aloittaa aineenvaihduntahäiriöihin erikoistuneen lääkärin valvonnan alaisena.

Annostus:

- N-asetyyli glutamaattisyntaasin puutokseen

Hoito voidaan aloittaa kliinisten tietojen perusteella jopa ensimmäisenä elinpäivänä.

Päivittäisen alkuannoksen on oltava 100 mg/kg, ja tarvittaessa jopa 250 mg/kg.

Annos on tämän jälkeen säädettävä yksilöllisesti normaalin ammoniakkitason ylläpitämiseksi plasmassa (ks. kappale 4.4).

Ajan mittaan annosta ei tarvitse välttämättä lisätä kehon painoa vastaavasti, mikäli riittävä aineenvaihdunnan hallinta on saavutettu; päiväannokset vaihtelevat välillä 10 mg/kg - 100 mg/kg.

Kargluumihapon vaikutuskoe

On aiheellista testata potilaan reaktiot kargluumihapolle ennen pitkäaikaishoitoa. Esimerkiksi:

- Aloita hoito koomassa olevalle lapselle annoksella 100 - 250 mg/kg/päivä ja mittaa ammoniumin pitoisuus plasmassa ainakin ennen jokaista lääkitystä; pitoisuuden tulisi normalisoitua muutamassa tunnissa Carbaglun antamisesta.
- Anna 3 päivänä 100 - 200 mg/kg/päiväannos potilaille, joilla on kohtalainen hyperammonemia pitäen samalla syödyn proteiinin määrä vakiona. Mittaa toistuvasti ammoniumin määrä plasmassa (ennen ateriaa ja tunti sen jälkeen). Säädä annos siten, että plasman ammoniakkitaso pysyy normaalina.

- Isovaleriaanahappoverisyyden, metyyli-malonihappoverisyyden ja propionihappoverisyyden hoidossa:

Hoito tulee aloittaa orgaanista happoverisyyttä sairastaville potilaille hyperammonemian ilmetessä. Päivittäisen alkuannoksen on oltava 100 mg/kg, ja tarvittaessa jopa 250 mg/kg.

Annos on tämän jälkeen säädettävä yksilöllisesti normaalin ammoniakkitason ylläpitämiseksi plasmassa (ks. osio 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta:

Varovaisuutta on noudatettava, kun Carbaglu-valmistetta määrätään potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Annettava annos on määritettävä [glomerulusten suodatusnopeus](#)arvon (GFR-arvon) perusteella:

- potilaat, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–59 ml/min)
 - suositeltu aloitusannos on 50–125 mg/kg päivässä potilaille, joilla esiintyy hyperammonemiaa N-asetyyli glutamaattisyntaasin (NAGS:n) puutoksen tai orgaanisen asidemian vuoksi
 - pitkäkestoisessa käytössä päivittäinen annos on 5–50 mg/kg päivässä ja sitä on säädettävä yksilöllisesti niin, että plasman ammoniakkipitoisuus pysyy normaalin rajoissa
- potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR ≤ 29 ml/min)
 - suositeltu aloitusannos on 15–40 mg/kg päivässä potilaille, joilla esiintyy hyperammonemiaa NAGS:n puutoksen tai orgaanisen asidemian vuoksi
 - pitkäkestoisessa käytössä päivittäinen annos on 2–20 mg/kg /day päivässä ja sitä on säädettävä yksilöllisesti niin, että plasman ammoniakkipitoisuus pysyy normaalin rajoissa.

Pediatriset potilaat

Carbaglu-valmisteen turvallisuus ja teho pediatristen potilaiden (vastasyntyneistä 17-vuotiaisiin), joilla on akuutti tai krooninen hyperammonemia NAGS:n puutoksen tai akuutti hyperammonemia isovaleriaanahappoverisyyden, propionihappoverisyyden tai metyyylimalonihappoverisyyden takia, hoidossa on määritetty, ja saatujen tietojen perusteella annostusmuutokset eivät ole tarpeen vastasyntyneiden tapauksessa.

Antotapa:

Tämä lääke on tarkoitettu annettavaksi VAIN suun kautta (nielemällä tai nenä-mahaletkun kautta käyttämällä tarvittaessa ruiskua).

Farmakokineettisten tietojen ja kliinisen kokemuksen perusteella on suositeltavaa jakaa päivän kokonaisannos kahdesta neljään osa-annokseen, jotka annetaan ennen aterioita tai syöttöjä. Halkaisemalla tabletit kahtia saadaan aikaan useimmat tarvittavat annosteluvaihtoehdot. Joskus voidaan käyttää myös neljännestabletteja annoksen sovittamiseksi lääkärin ohjeiden mukaiseksi. Tablettien on annettava hajota vähintään 5-10 ml:aan vettä ja liuos on nautittava välittömästi tai annettava nenä-vatsaletkun kautta ruokatorveen.

Suspensio maistuu lievästi happamalta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Imettäminen on vasta-aiheista kargluumihapon käytön aikana (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon seuranta

Plasman ammoniakkin ja aminohappojen tasot on ylläpidettävä normaalirajoissa. Koska kargluumihapon turvallisuudesta on vain vähän tietoja, suositellaan maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan sekä hematologisten parametrien seuranta.

Ruokavalio

Proteiinin vähentäminen ruokavaliossa ja arginiinilisäys tulevat mahdollisesti kyseeseen, mikäli proteiinin sietokyky on alentunut.

Käyttö potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Carbaglu-valmisteen annostusta on pienennettävä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kargluumihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole kliinistä tietoa.

Eläinkokeet ovat osoittaneet minimaalista kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Vaikka ei tiedetä, erittykö kargluumihappo ihmisen rintamaitoon, sitä on löydetty imettävien rottien maidosta (ks. kohta 5.3). Siksi imettäminen on vasta-aiheista kargluumihapon käytön aikana. (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- Haittavaikutukset N-asetyyli-glutamaattisyntaasipuutoksen hoidossa

Tutkimukset	<i>Melko harvinainen: transaminaasiarvojen nousu</i>
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen: lisääntynyt hikoilu</i> <i>Tuntematon: ihottuma</i>

- Haittavaikutukset orgaanisen happoverisyyden hoidossa

Sydän	<i>Melko harvinainen: bradykardia</i>
Ruoansulatuselimistö	<i>Melko harvinainen: ripuli, oksentelu</i>
Yleisoireet ja antokohta	<i>Melko harvinainen: pyreksia</i>
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Tuntematon: ihottuma</i>

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Eräällä potilaalla, jonka annos nostettiin tasolle 750 mg/kg/päivä, esiintyi myrkytysoireita, jotka voidaan karakterisoida sympatomimeettiseksi reaktioksi: kiihtynyt pulssi, runsas hikoilu, lisääntynyt keuhkoputken liman erityös, kohonnut kehon lämpötila ja levottomuus. Nämä oireet loppuivat, kun annosta pienennettiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminohapot ja niiden johdannaiset; ATC-koodi: A16A A05

Vaikutustapa

Kargluumihappo on rakenteellisesti analoginen N-asetyyli glutamaatin kanssa, joka on luonnollisesti esiintyvä karbamoyl fosfaatin syntetaasin aktivoija, joka on ureasyklin ensimmäinen entsyymi. Kargluumihapon on osoitettu *in vitro* aktivoivan maksan karbamoyl fosfaatin syntetaasia. Siitä huolimatta, että karbamoyl fosfaatin syntetaasilla on pienempi affiniteetti kargluumihappoon kuin N-asetyyli glutamaattiin, kargluumihapon on näytetty *in vivo* kiihdyttävän karbamoyl fosfaatin syntetaasia ja olevan paljon tehokkaampi kuin N-asetyyli glutamaatti rottien suojaamisessa ammonium-myrkytykseltä. Tämä voi selittyä seuraavilla havainnoilla:

- i) Kargluumihappo läpäisee mitokondriokalvon helpommin kuin N-asetyyli glutamaatti
- ii) Kargluumihappo kestää sytosolissa olevan aminoasylaasin hydrolyysin paremmin kuin N-asetyyli glutamaatti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla on tehty muita tutkimuksia erilaisissa tutkimusolosuhteissa, joilla on saatu aikaan lisääntynyt ammoniakkin määrä (nälässä pito, proteiiniton tai runsasproteiininen ruokavalio). Kargluumihapon osoitettiin vähentävän veren ammoniakkia ja lisäävän virtsa-aineen määrää veressä ja virtsassa samalla kun karbamoyl fosfaatin syntetaasin aktivaattorien määrä maksassa lisääntyi merkitsevästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Potilaille, joilla oli puutteellinen N-asetyyli glutamaatin syntaasi, kargluumihappo aiheutti plasman ammoniakkitason nopean normalisoitumisen, tavallisesti vuorokauden sisällä. Kun hoito käynnistettiin ennen pysyvää aivovauriota, potilaat kasvoivat normaalisti ja heidän psykomotorinen kehityksensä oli normaalia.

Potilaille (vastasyntyneille ja sitä vanhemmille), joilla oli orgaanista happoverisyyttä, kargluumihappo aiheutti plasman ammoniakkitason nopean alenemisen vähentäen neurologisten komplikaatioiden riskiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Kargluumihapon farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä käyttäen sekä radioaktiivisesti merkittyä että merkitemätöntä valmistetta.

Imeytyminen

Niellystä kargluumihapon kerta-annoksesta (100 mg/kg kehon painosta) noin 30 % arvioidaan imeytyvän. Tällä annostasolla Carbaglu-tabletteja saaneen 12 vapaaehtoisen tutkimushenkilön

plasman kargluumipitoisuudet olivat korkeimmillaan 2,6 µg/ml (mediaani; vaihtelualue 1,8 – 4,8) kolmen tunnin jälkeen (mediaani; vaihtelualue 2 – 4).

Biotransformaatio

Kargluumihapon plasmaeliminaation kuvaaja on kaksivaiheinen, jossa nopeaa vaihetta ensimmäiset yli 12 tuntia annon jälkeen seuraa hidas vaihe (terminaalinen puoliintumisaika jopa 28 tuntia). Diffuusiota erytrosyytteihin ei esiinny. Proteiiniin sitoutumista ei ole määritetty.

Metabolia

Kargluumihaposta osa metaboloituu. Oletetaan, että riippuen aktiivisuudesta, suoliston bakteerifloora saattaa edistää degradaatioprosessin alkamista, johtaen täten vaihtelevaan molekyyli- metabolian määrään. Yksi metaboliiteista, joka on indentifioitu ulosteesta, on glutamiinihappo. Metaboliitteja voidaan havaita plasmassa enimmillään 36 – 48 tunnin kohdalla, ja pitoisuus laskee erittäin hitaasti (puoliintumisaika noin 100 tuntia). Kargluumihapon metabolian lopputuote on hiilidioksidi, joka eliminoituu keuhkojen kautta.

Eliminaatio

Niellystä kerta-annoksesta (100 mg/kg kehon painosta) 9 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja jopa 60 % ulosteisiin.

Kargluumihapon pitoisuudet plasmassa mitattiin monen ikäisiltä potilailta, vastasyntyneistä teini-ikäisiin, joille annettiin vaihtelevia annoksia (7 – 122 mg/kg/päivä). Pitoisuuksien vaihtelualue vastasi terveiltä aikuisilta saatuja tuloksia, jopa vastasyntyneillä vauvoillakin. Päiväannoksen suuruudesta riippumatta pitoisuudet alenivat hitaasti 15 tunnin aikana noin 100 ng/ml tasoon.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kargluumihapon farmakokinetiikkaa verrattiin tutkittavilla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta, ja tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaalia, yksittäisen suun kautta otetun Carbaglu 40 mg/kg- tai Carbaglu 80 mg/kg -annoksen jälkeen. Kargluumihapon C_{max} - ja AUC_{0-T} -arvojen yhteenveto löytyy seuraavasta taulukosta. AUC_{0-T} -arvojen välisen suhteen geometrinen keskiarvo (90 %:n luottamusväli) tutkittavilla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna vastaavaan vertailuryhmään, joiden munuaistoiminta oli normaalia, olivat noin 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) ja 6,9 (4,79, 9,96). Munuaispuhdistuma (CL_r) väheni 0,79-kertaisesti lievän munuaisten vajaatoiminnan tapauksessa, 0,53-kertaisesti keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tapauksessa ja 0,15-kertaisesti vaikean munuaisten vajaatoiminnan tapauksessa verrattuna tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaalia. Kargluumihapon farmakokineettiset muutokset munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ovat kliinisesti merkittäviä, ja annostusta on syytä muuttaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta [katso Annostus ja antotapa (4.2)].

Kargluumihapon C_{max} - ja AUC_{0-T} -arvon keskiarvo (±SD) yhden suun kautta otetun Carbaglu 80 mg/kg- tai Carbaglu 40 mg/kg -annoksen jälkeen tutkittavilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, verrattuna vastaaviin vertailuryhmän tutkittaviin, joiden munuaistoiminta on normaalia

Farmakokineettiset parametrit	Normaali toiminta (1a) N=8	Lievä vajaatoiminta N=7	Keskivaikea vajaatoiminta N=6	Normaali toiminta (1b) N=8	Vaikea vajaatoiminta N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{max} (ng/ml)	2 982,9 (552,1)	5 056,1 (2074,7)	6 018,8 (2 041,0)	1 890,4 (900,6)	8 841,8 (4 307,3)
AUC_{0-T} (ng*h/ml)	28 312,7 (6 204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6 185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiset turvallisuustutkimukset ovat osoittaneet, että suun kautta annetut 250, 500 ja 1000 mg/kg Carbaglu-annokset eivät vaikuttaneet tilastollisesti merkitsevästi hengitykseen, keskushermostoon ja kardiovaskulaariseen järjestelmään.

Carbaglu ei osoittanut merkitsevää mutageenistä vaikutusta *in vitro* (Ames-testi, ihmisen lymfosyytti metfaasianalyysi) ja *in vivo* (mikronukleuskoe rotilla) tehdyissä genotoksisuuskoeksissa.

Kerta-annoksena annettu kargluumihappo aina 2800 mg:aan/kg saakka suun kautta ja 239 mg:aan/kg suonensisäisesti ei lisännyt lainkaan aikuisrottien kuolleisuutta tai epänormaaleja kliinisiä merkkejä. Kun vastasyntyneille rotan poikasille annettiin pakkosyötöllä kargluumihappoa päivittäin 18 päivän ajan ja kun nuoret rotat saivat päivittäin kargluumihappoa 26 viikon ajan, ei havaittavaa vaikutusta - taso (NOEL) oli 500 mg/kg/päivä ja ei havaittavaa haittavaikutusta -taso (NOAEL) 1000 mg/kg/päivä.

Miesten tai naisten hedelmällisyydessä ei ole havaittu haittavaikutuksia. Rotilla ja kaneilla ei ole havaittu todisteita alkiotoksisuudesta, sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta emoille toksisilla annoksilla, jotka ovat tuottaneet rotille 50-kertaisen ja kaneille 7-kertaisen altistuksen ihmisen saamiin verrattuna. Kargluumihappo erittyy imettävien rottien maitoon ja vaikka vaikutusta kehityksellisiin parametreihin ei ollut, joitakin vaikutuksia kehon painoon/painon nousuun tuli poikasille, joiden imettäviä emoja hoidettiin 500 mg/kg/vrk-annoksella. Poikasten, joiden imettäviä emoja hoidettiin emolle toksisella 2000 mg/kg/vrk-annoksella, kuolleisuus oli korkeampaa. Emojen systeeminen altistus oli 500 mg/kg/vrk-annoksen jälkeen 25-kertainen ja 2000 mg/kg/vrk-annoksen jälkeen 70-kertainen oletettuun ihmisen saamaan altistukseen verrattuna.

Kargluumihappoa koskevia syöpää aiheuttavia tutkimuksia ei ole suoritettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
natriumlauryylisulfaatti
hypromelloosi
kroskarmelloosinatrium
vedetön kolloidinen piidioksidi
natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

36 kuukautta
Tablettipurkin ensimmäisestä avaamisesta : 3 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C)

Tablettipurkin avaamisen jälkeen:
Älä säilytä kylmässä.
Säilytä alle 30°C.

Pidä tablettipurkki tiukasti suljettuna sen suojaamiseksi kosteutta vastaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuivausainetta sisältävä 5 – 15 – 60 tabletin purkki, joka on valmistettu suuritiheyksisestä polyetyleenistä ja suljettu lapsen käsittelyn kestäväällä polypropyleenitulpalla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/246/001 (15 dispergoituvaa tablettia)
EU/1/02/246/002 (60 dispergoituvaa tablettia)
EU/1/02/246/003 (5 dispergoituvaa tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24. tammikuuta 2003
Uudistamispäivämäärä: 20. toukokuu 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tätä valmistetta koskevat yksityiskohtaiset tiedot ovat saatavilla Euroopan Lääkeviraston (EMA) verkkosivustolla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

Recordati Rare Diseases
Immeuble 'Le Wilson'
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUSKARTONKI JA TABLETTIRASIAN ETIKETTI X 5 TABLETTIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbaglu 200 mg dispergoituvat tabletit
Kargluumihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 200 mg kargluumihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VAIN suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim. {KK/VVVV}
Hävitä 3 kuukautta kuluttua ensiavaamisesta.
Avaus-pvm.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C)

Tablettipurkin avaamisen jälkeen:
Älä säilytä kylmässä.

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Pidä tablettipurkki tiukasti suljettuna sen suojaamiseksi kosteutta vastaan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/246/003

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Carbaglu 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUSKARTONKI JA TABLETTIRASIAN ETIKETTI X 15 TABLETTIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbaglu 200 mg dispergoituvat tabletit
Kargluumihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 200 mg kargluumihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

15 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VAIN suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim. {KK/VVVV}
Hävitä 3 kuukautta kuluttua ensiavaamisesta.
Avaus-pvm.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C)

Tablettipurkin avaamisen jälkeen:

Älä säilytä kylmässä.

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Pidä tablettipurkki tiukasti suljettuna sen suojaamiseksi kosteutta vastaan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/246/001

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Carbaglu 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUSKARTONKI JA TABLETTIRASIAN ETIKETTI X 60 TABLETTIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbaglu 200 mg dispergoituvat tabletit
Kargluumihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 200 mg kargluumihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VAIN suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim. {KK/VVVV}
Hävitä 3 kuukautta kuluttua ensiavaamisesta.
Avaus-pvm.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C)
Tablettipurkin avaamisen jälkeen:
Älä säilytä kylmässä.
Säilytä alle 30 °C:ssa.
Pidä tablettipurkki tiukasti suljettuna sen suojaamiseksi kosteutta vastaan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/246/002

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Carbaglu 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Carbaglu 200 mg dispergoituvat tabletit kargluumihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Carbaglu on ja mihin sitä käytetään.
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Carbaglu-valmistetta
3. Miten Carbaglu-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Carbaglu-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Carbaglu on ja mihin sitä käytetään

Carbaglu saattaa auttaa liian korkean plasman ammoniakkitason (kohonneen veren ammoniakkipitoisuuden) alentamisessa. Ammoniakki on erityisen myrkyllistä aivoille ja johtaa vakavissa tapauksissa tajunnan tason alenemiseen ja koomaan.

Hyperammonemia saattaa johtua

- tietyn maksaentsyymien, N-asetyyliglutamaattisyntaasin, puutteesta. Potilaat, joilla on tämä harvinainen sairaus, eivät pysty poistamaan proteiinin nauttimisen jälkeen kertyvää typpiä.
- Isovaleriaanahappoverisyys, metyyylimalonihappoverisyys ja propionihappoverisyys. Näitä sairastavat potilaat tarvitsevat hoitoa hyperammonemiakriiseissä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Carbaglu-valmistetta

Älä ota Carbaglu-valmistetta:

- jos olet allerginen kargluumihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Carbaglu-valmisteen ottamista.

Carbaglu-hoito tulee aloittaa aineenvaihduntahäiriöihin erikoistuneen lääkärin valvonnan alaisena.

Lääkärisi arvioi yksilöllisen hoitovasteesi kargluumihappoon ennen pitkäaikaisen hoidon aloittamista. Annos on sovitettava yksilöllisesti niin, että plasman ammoniakkitaso pysyy normaalina.

Lääkäri voi määrätä lisälääkkeenä arginiinia tai rajoittaa proteiinia ruokavaliossasi.

Lääkärisi voi seurata terveydentilaasi ja hoidon edistymistä tutkimalla säännöllisin väliajoin maksasi, munuaistesi ja sydämesi toimintaa sekä veriarvojasi.

Muut lääkevalmisteet ja Carbaglu

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Carbaglu ruuan ja juoman kanssa

Carbaglu on otettava suun kautta ennen ruokailua tai lapsen syöttämistä.

Tablettien on annettava hajota vähintään 5–10 ml:aan vettä, ja liuos on nautittava välittömästi. Liuos maistuu lievästi happamalta.

Raskaus ja imetys

Carbaglu-valmisteen vaikutusta raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tiedetä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kargluumihapon erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu naisilla. Siitä huolimatta, koska kargluumihappoa on osoitettu olevan imettävien rottien maidossa ja mahdollisen myrkyllisyyden vuoksi imeville poikasille, et saa imettää vauvaasi, jos otat Carbaglu-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttöön ei ole tietoa.

3. Miten Carbaglu-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen annos:

Päivittäinen aloitusannos on tavallisesti 100 mg painokiloa (kg) kohti ja maksimiannos 250 mg painokiloa (kg) kohti (esimerkiksi, jos painat 10 kg, sinun tulee ottaa 1 g eli 5 tablettia päivässä). Potilailla, jotka sairastavat N-asetyyli glutamaattisyntaasin puutosta, pitkällä aikavälillä päivittäin otettava annos vaihtelee tavallisesti 10–100 mg:aan painokiloa (kg) kohti.

Lääkäri määrittää potilaalle sopivan annoksen veren normaalien ammoniakkitasojen ylläpitämiseksi.

Carbaglu-valmistetta saa antaa VAIN suun kautta tai vatsaan johtavalla letkulla (käyttämällä tarvittaessa ruiskua).

Kun potilas on hyperammonisessa koomassa, Carbaglu-valmistetta annetaan nopealla ruiskun painalluksella potilaaseen asennetun ja syöttämiseen käytetyn letkun kautta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta. Päivittäistä annosta on silloin pienennettävä.

Jos otat enemmän Carbaglu-valmistetta kuin sinun pitäisi

Pyydä neuvoa lääkäriltäsi tai apteekistasi.

Jos unohdat ottaa Carbaglu-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lakkaat ottamasta Carbaglu:ta

Älä lopeta Carbaglu:n käyttöä ilmoittamatta siitä lääkärillesi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu seuraavasti: hyvin yleinen (voi esiintyä yli yhdellä potilaalla 10:stä), yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:sta), melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta), harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta), hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- *Yleinen:* lisääntynyt hikoilu
- *Melko harvinainen:* bradykardia (sydämen hidasyöntisyys), ripuli, kuume, transaminaasiarvojen nousu, oksentelu
- *Tuntematon:* ihottuma

Jos haittavaikutukset pahenevat tai havaitset haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Carbaglu-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C)

Tablettipurkin avaamisen jälkeen:

Älä säilytä kylmässä. Säilytä alle 30 °C:ssa. Pidä tablettipurkki tiukasti suljettuna sen suojaamiseksi kosteutta vastaan.

Kirjoita muistiin tablettipurkin avaamispäivämäärä. Hävitä 3 kuukautta kuluttua avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Carbaglu sisältää

- vaikuttava aine on karglumihiappo. Yksi tabletti sisältää 200 mg karglumihiappoa.
- muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, natriumlauryylisulfaatti, hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti.

Miltä Carbaglu näyttää ja pakkauksen sisältö

Carbaglu 200 mg tabletti on pitkulainen tabletti, jossa toisella sivulla on 4 merkintää ja 3 katkaisulovea.

Carbaglu-valmistetta myydään 5, 15 ja 60 tabletin muovipakkauksessa, joka on suljettu lapsen käsittelyn kestäväällä tulpalla.

Myyntiluvan haltija

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska
Puh: + 33 1 4773 6458
Fax: + 33 1 4900 1800

Valmistaja

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Tarkempaa tietoa tästä lääkkeestä on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>. Sivustolla on myös linkkejä muihin sivustoihin, jotka koskevat harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoa.