

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Carbaglu 200 mg dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af carginlumsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifitafla

Töflurnar eru hvítar, aflangar og með þremur skorur og ígrafnar á annarri hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Carbaglu er ætlað til meðhöndlunar á

- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna frumkomins skorts á N-asetýlgútamatsyntasa.
- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna ísóvalínsýrublóðsýringar
- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna metýlmalónsýrublóðsýringar
- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna própíónsýrublóðsýringar

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að lækni með reynslu af meðferð efnaskiptasjúkdóma stjórni lyfjameðferð með Carbaglu.

Skammtar

- Við skorti á N-asetýlgútamatsyntasa

Samkvæmt klínískri reynslu, má hefja meðferð rétt við fæðingu.

Upphafsskammtur ætti að vera 100 mg/kg, allt að 250 mg/kg ef nauðsyn krefur.

Eftir það skyldi einstaklingsbundinn dagsskammtur vera miðaður við að halda eðlilegri plasmabéttni ammóníaks (sjá kafla 4,4).

Til langs tíma er ekki víst að það þurfi að auka skammtastærðina eftir líkamsstærð svo framarlega sem viðunandi efnaskiptum er náð; Dagsskammtur er frá 10 mg/kg upp í 100 mg/kg.

Próf á svörun við carginlumsýru

Mælt er með því að einstaklingsbundin svörun við carginlumsýru sé prófuð áður en langtímameðferð hefst. Til dæmis ef:

- Sjúklingur er barn í dái, byrjið með 100 til 250 mg/kg dagsskammti og mælið magn ammóníaks í plasma a.m.k. á undan hverri lyfjagjöf. Eðlileg gildi ættu að nást fáum klukkustundum eftir að taka Carbaglu hófst.
- Sjúklingur hefur væga ammóníakshækkun í blóði, skal gefa honum til reynslu 100 til 200 mg/kg í 3 daga ásamt stöðugri prótein inntöku. Mælið reglulega magn ammóníaks í plasma (á undan máltíðum og einni klukkustund eftir máltíðir). Aðlagið skammtinn svo að eðlilegt magn ammóníaks í plasma haldist.

- Við ísóvalínsýrublóðsýringu, metýlmalónsýrublóðsýringu og própíónsýrublóðsýringu:

Hefja skal meðferðina þegar vart verður við hækkað ammóníak í blóði hjá sjúklingum með blóðsýringu af lífrænum orsökum. Daglegur upphafsskammtur skal vera 100 mg/kg, eða allt að 250 mg/kg ef á þarf að halda. Síðan skal aðlaga skammtinn á einstaklingsbundinn hátt til þess að viðhalda eðlilegum ammóníakgildum í plasma (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi:

Ráðlegt er að gæta varúðar þegar Carbaglu er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögunar er þörf miðað við gaukslíunarahraða (GFR).

- Sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR 30-59 ml/mín.)
 - ráðlagður upphafsskammtur er 50 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag hjá sjúklingum með hækkað ammóníak í blóði vegna skorts á N-asetýlglútamatsyntasa eða blóðsýringar af völdum lífrænna sýra.
 - Við langvarandi notkun er dagskammturinn á bilinu 5 mg/kg/dag til 50 mg/kg/dag og skal aðlaga hann fyrir hvern sjúkling fyrir sig til að viðhalda eðlilegum ammóníakgildum í blóði.
- Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR ≤ 29 ml/mín.)
 - ráðlagður upphafsskammtur er 15 mg/kg/dag til 40 mg/kg/dag hjá sjúklingum með hækkað ammóníak í blóði vegna skorts á N-asetýlglútamatsyntasa eða blóðsýringar af völdum lífrænna sýra.
 - Við langvarandi notkun er dagskammturinn á bilinu 2 mg/kg/dag til 20 mg/kg/dag og skal aðlaga hann fyrir hvern sjúkling fyrir sig til að viðhalda eðlilegum ammóníakgildum í blóði.

Börn

Verkun og öryggi Carbaglu til meðferðar hjá börnum (frá fæðingu til 17 ára aldurs) með bráða eða langvinna hækkun ammóníaks í blóði vegna skorts á N-asetýlglútamatsyntasa og bráðrar hækkunar ammóníaks í blóði vegna ísóvalínsýru-, própíónsýru- eða metýlmalónsýrublóðsýringar hafa verið staðfest og byggt á þessum gögnum er ekki talið nauðsynlegt að aðlaga skömmtun hjá nýburum.

Lyfjagjöf

Lyfið er EINGÖNGU til inntöku (inntaka eða gegnum nefsondu með því að nota sprautu ef þörf krefur).

Samkvæmt reynslu við lyfjameðferð og tölfraðilegum upplýsingum um lyfjahvörf, er mælt með því að dagskammti sé deilt niður í tvo eða fjóra skammta sem gefnir skulu á undan máltíðum eða næringu. Skipta má töflunum í tvennt til þess að ná viðeigandi skammtastærð. Stundum getur verið nauðsynlegt að nota fjórðung úr töflu til þess að stilla skammtastærðir samkvæmt fyrirmælum læknis. Töflurnar á að hræra út í að minnsta kosti 5-10 ml af vatni og taka inn samstundis, eða sprauta hratt inn um nefslöngu.

Dreifan hefur léttisúrt bragð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Konur sem fá carglumsýru eiga ekki að vera með barn á brjósti (sjá kafla 4.6 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með meðferð

Magn ammóníaks og amínósýru í blóðvökva skal haldið innan eðlilegra marka.

Þar sem litlar tölfraðilegar upplýsingar eru fyrir hendi um carglumsýru er mælt með því að vel sé fylgst með starfsemi lifrar, nýrna og hjarta sem og með blóðmeinafræðilegum þáttum.

Stjórnun mataræðis

Ef um lítið próteinþol er að ræða, gæti þurft að draga úr inntöku próteins og bæta við inntöku argíníns.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Minnka verður Carbaglu skammtinn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar niðurstöður um notkun carglumsýru á meðgöngu eru fyrir hendi.

Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós minniháttar eituráhrif á þroska (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar þegar lyfið er gefið á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vítað hvort carglumsýra berist í brjóstamjólk, engu að síður hefur hún greinst hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Því eiga konur sem fá carglumsýru ekki að vera með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi eru skráðar aukaverkanir, raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

- Aukaverkanir vegna skorts á N-asetýlgútamatsyntasa

Rannsóknaniðurstöður	<i>Sjaldgæfar</i> : Transamínasahækkun
Húð og undirhúð	<i>Algengar</i> : Aukin svitamyndun <i>Tíðni ekki þekkt</i> : Útbrot

- Aukaverkanir vegna blóðsýringar af lífrænum orsökum

Hjarta	<i>Sjaldgæfar</i> : Hægsláttur
Meltingarfæri	<i>Sjaldgæfar</i> : Niðurgangur, uppköst
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Sjaldgæfar</i> : Sótthiti
Húð og undirhúð	<i>Tíðni ekki þekkt</i> : Útbrot

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Hjá einum sjúklingi sem meðhöndlaður var með carglumsýru, þar sem skammtastærð var aukin í 750 mg/kg/dag, bar á eitrunareinkennum sem hægt er að skilgreina sem sympatísk viðbrögð: hraður hjartsláttur, svitakóf, aukið berkjuseyti, hærri líkamshiti og órói. Einkennin hurfu þegar skammturinn var minnkaður.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Amínósýrur og afbrigði, ATC-flokkur: A16A A05.

Verkunarháttur

Bygging carglumsýru samsvarar N-asetýlglútamati sem er náttúrulegur virkir carbamoylfosfat lígasa en það er fyrsta ensím þvagefnahringins.

In vitro hefur verið sýnt fram á að carglumsýra virkjar carbamoylfosfat lígasa lifrar. Þrátt fyrir minni sækni carbamoylfosfat lígasa í carglumsýru en í N-asetýlglútamati hefur verið sýnt *in vivo* að carglumsýra örvar carbamoylfosfat lígasa og er miklu áhrifameiri en N-asetýlglútamati við að fyrirbyggja ammóníakseitrun í rottum. Eftirfarandi upplýsingar gætu skýrt þetta:

- i) Himna hvatbera er gegndræpari fyrir carglumsýru en fyrir N-asetýlglútamati.
- ii) Carglumsýra er stöðugri en N-asetýlglútamati gagnvart vatnsrofi af völdum amínósýlase í frymisvökva.

Lyfhrif

Aðrar rannsóknir hafa farið fram á rottum undir ýmsum skilyrðum sem leiddu til aukningar ammóníaks (svelti, próteinlaust eða próteinríkt fæði). Í ljós kom að carglumsýra minnkaði magn ammóníaks í blóði og jók magn þvagefnis í blóði og þvagi en virkjum (activators) carbamoylfosfat lígasa í lifur fjölgaði að mun.

Verkun og öryggi

Hjá sjúklingum með skort á N-asetýlglútamatsyntasa, hefur carglumsýra komið ammóníaki í plasma fljótt í jafnvægi, yfirleitt innan 24 tíma. Þegar meðferð var hafin áður en varanlegar heilaskemmdir urðu, sýndu sjúklingar eðlilegan vöxt og skynhreyfiþroska (psychomotor development).

Hjá sjúklingum með blóðsýringu af lífrænum orsökum (nýburar og aðrir) olli meðferðin með carglumsýru skjótri lækun ammóníaksgilda í blóðvökva og dró þar með úr hættu á taugafræðilegum fylgikvillum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf carglumsýru hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum karlkyns sjálfbóðaliðum með notkun geislamerks og ógeislamerks efnis.

Frásog

Áætlað frásog carglumsýru er u.þ.b. 30% eftir inntöku staks skammts sem er 100 mg/kg líkamspunga. Hámarks plasmabéttni eftir þennan skammt hjá 12 sjálfbóðaliðum sem fengu Carbaglu í töfluformi var 2,6 µg /ml (miðgildi; gildin voru á bilinu 1,8-4,8) eftir 3 klst. (miðgildi; gildinu voru á bilinu 2-4)

Dreifing

Brotthvarf carglumsýru úr plasma á sér stað í tveimur köflum (biphasic), með hröðum kafla fyrstu 12 klst. eftir lyfjagjöf með hægun kafla í kjölfarið (helmingunartími útskilnaðar allt að 28 klst.).

Dreifing í rauð blóðkorn er ekki fyrir hendi. Próteinbinding hefur ekki verið ákvörðuð.

Umbrot

Hluti carglumsýru umbrotar. Mögulegt er að bakteríuflóra í þörmum geti haft áhrif á hvenær umbrotið byrjar, eftir því hversu virk hún er, og þannig haft áhrif á hversu mikið sameindin umbrotar. Kennsl hafa verið borin á eitt umbrotsefni, glútamínsýru, í saur. Umbrotsefni greinast í plasma með hámarki eftir 36-48 klst. og dregur mjög hægt úr þéttni þeirra (helmingunartími u.þ.b. 100 klst.). Loka umbrotsefni carglumsýru er koltvísýringur, sem skilst út um lungu.

Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammts sem var 100 mg/kg líkamspunga, skilst 9% óbreytt út með þvagi og allt að 60% með saur.

Magn carglumsýru í plasma var mælt í sjúklingum í öllum aldursflokkum, frá nýfæddum börnum til unglinga, sem meðhöndlaðir voru með misháum dagsskömmum (7 – 122 mg/kg/dag). Mælingarnar voru á bili sem var samsvarandi því sem mældist í heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, jafnvel hjá nýburum. Hversu hár sem dagsskammturinn var, lækkaði magnið smám saman á 15 klukkustundum í um það bil 100 ng/ml.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf carglumsýru hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og með eðlilega nýrnastarfsemi voru borin saman eftir inntöku eins Carbaglu 40 mg/kg eða 80 mg/kg skammts. C_{max} og AUC_{0-T} fyrir carglumsýru eru tekin saman í töflunni hér fyrir neðan. Hlutfall margfeldismeðaltala (90% CI) fyrir AUC_{0-T} hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta nýrnastarfsemi miðað við samsvarandi einstaklinga í samanburðarhópnum með eðlilega nýrnastarfsemi var um það bil 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) og 6,9 (4,79; 9,96), í sömu röð. Nýrnahreinsun hjá einstaklingum með væga, miðlungs og mikla nýrnaskerðingu er 79 %, 53 % og 15 % (lækkun er 21 %, 47 % og 85 %), í samanburði við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.. Talið er að þær breytingar á lyfjahlvörfum carglumsýru sem fylgja skertri nýrnastarfsemi séu klínískt mikilvægar og að ástæða sé til skammtaæðlögunar hjá einstaklingum með í meðallagi og verulega skerta nýrnastarfsemi [sjá Skammtar og lyfjagjöf (4.2)].

Meðaltal ($\pm$ staðalfrávik) C_{max} og AUC_{0-T} fyrir carglumsýru eftir einn skammt af Carbaglu 80 mg/kg eða 40 mg/kg til inntöku hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá samsvarandi einstaklingum í samanburðarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörfabreytur	Eðlileg starfsemi (1a) N=8	Væg skerðing N=7	Í meðallagi skerðing N=6	Eðlileg starfsemi (1b) N=8	Veruleg skerðing N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{max} (ng/ml)	2.982,9 (552,1)	5.056,1 (2.074,7)	6.018,8 (2.041,0)	1.890,4 (900,6)	8.841,8 (4.307,3)
AUC_{0-T} (ng*klst./ml)	2.8312,7 (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 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi sýndu að Carbaglu sem tekið er inn í 250, 500 og 1000 mg/kg skömmum hafði ekki tölfraðilega marktæk áhrif á öndun, miðtaugakerfi eða blóðrásarkerfi.

Carbaglu reyndist ekki valda í neinum mæli eiturveikunum á erfðafni, samkvæmt röð *in vitro* rannsókna á eiturveikunum á erfðafni (Ames próf, greining á metafasa mannskra eítillfrumna) og *in vivo* rannsókna (smákjarnapróf á rottum).

Einstakir skammtar af carglumsýru, allt að 2800 mg/kg til inntöku og 239 mg/kg í æð, ollu ekki fjölgun dauðsfalla eða óeðlilegum klínískum einkennum í fullorðnum rottum. Í nýfæddum rottum sem fengu carglumsýru með magaslöngu í 18 daga eins og í ungum rottum sem fengu carglumsýru í 26 vikur, var stig engra sjáanlegra áhrifa (No Observed Effect Level) ákvarðað 500 mg/kg/dag og mörk þess sem engar aukaverkanir fundust (No Observed Adverse Effect Level) ákvarðað 1000 mg/kg/dag.

Engin áhrif á frjósemi hjá körlum og konum hafa komið í ljós. Engar vísbendingar um eitiráhrif á fósturvísi, fóstur eða vanskapnað hafa komið í ljós hjá rottum og kaninum í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem hafa eitiráhrif á móður og sem leiddu til útsetningar hjá rottum sem var fimmtíu sinnum meiri en búast má við hjá mönnum og hjá kaninum sem var sjö sinnum meiri en búast má við hjá mönnum. Carglumsýra skilst út í mjólk hjá rottum og þótt það hafi engin áhrif á þroska hafði það áhrif á líkamsþunga/þyngdaraukningu afkvæma mæðra sem höfðu fengið 500 mg/kg/sólarhring og dánartíðni var hærri hjá afkvæmum mæðra sem höfðu fengið 2.000 mg/kg/sólarhring, en það er skammtur sem hefur eitiráhrif á móður. Útsetning móður eftir 500 mg/kg/sólarhring var tuttugu og fimm sinnum meiri en búast má við hjá mönnum og eftir 2.000 mg/kg/sólarhring var útsetningin sjötíu sinnum meiri en búast má við hjá mönnum.

Engin rannsókn hefur farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum carglumsýru.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristölluð sellulósa
natríum-lárlsúlfat
hypromellósa
kroskarmelósa natríum
vatnsfrí kísilkvoða
natríum steríl fúmarat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir
Eftir að lyfjahylkið hefur fyrst verið opnað: 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Eftir að lyfjahylkið hefur fyrst verið opnað:
Má ekki geyma í kæli.
Geymið ekki við herra hitastig en 30°C.
Geymið lyfjahylkið vel lokað, til að forða lyfinu frá raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töfluílát úr háþéttipólýetýlen með þurrkhylki, lokað með barnaöryggisloki úr pólýprópýlen sem innihalda 5, 15 eða 60 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun.

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR LEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. janúar 2003
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.emea.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI PAPPÁUMBÚÐIR OG LYFJAHYLKI MERKT X 5 TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Carbaglu 200 mg dreifitöflur
Carglumsýra

2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af carglumsýru.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINGÖNGU til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist: {MM/YYYY}
Fargið 3 mánuðum eftir fyrstu opnun.
Opnað:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Eftir fyrstu opnun, geymið ekki í kæli og ekki við meiri hita en 30°C.
Geymið lyfjailátið vel lokað til varnar gegn raka

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/246/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Carbaglu 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI PAPPÁUMBÚÐIR OG LYFJAHYLKI MERKT X 15 TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Carbaglu 200 mg dreifitöflur
Carglumsýra

2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af carglumsýru.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

15 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINGÖNGU til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist: {MM/YYYY}
Fargið 3 mánuðum eftir fyrstu opnun.
Opnað:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Eftir fyrstu opnun, geymið ekki í kæli og ekki við meiri hita en 30°C.
Geymið lyfjailátið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/246/001

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Carbaglu 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI PAPPÁUMBÚÐIR OG TÖFLUÍLÁT MERKT X 60 TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Carbaglu 200 mg dreifitöflur
Carglumsýra

2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af carglumsýru.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EINGÖNGU til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/YYYY}
Fargið 3 mánuðum eftir fyrstu opnun.
Opnað:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Eftir fyrstu opnun, geymið ekki í kæli og ekki við meiri hita en 30°C.
Geymið lyfjailátið vel lokað til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/246/002

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Carbaglu 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Carbaglu 200 mg dreifitöflur carglumsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Hvað Carbaglu er og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Carbaglu
3. Hvernig á að nota Carbaglu
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Carbaglu
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Carbaglu og við hverju það er notað

Carbaglu getur hjálpað til við að minnka umfram magn ammóníaks í blóðvökva (hækkað ammóníakmagn í blóði). Ammóníak er sérstaklega eitrað fyrir heilann og getur í verstu tilfellum leitt til meðvitundarskerðingar og dásvefns.

Hækkað ammóníak í blóði kann að orsakast af

- skorti á sérstöku lifrarensími sem nefnist N-asetýlgútamatsyntasi. Sjúklingar með þennan sjaldgæfa sjúkdóm geta ekki eytt köfnunarefnisúrgangi, sem safnast upp eftir neyslu próteina. Þessi sjúkdómur varir alla ævi viðkomandi sjúklings og því þarf lyfjameðferðin að gera það líka.
- Ísóvalínsýrublóðsýring, metýlmalónsýrublóðsýring eða própíónsýrublóðsýring. Sjúklingar sem þjáast af einhverri af þessum röskunum þurfa á meðferð að halda á meðan hækkað ammóníak kemur fram í blóði.

2. Áður en byrjað er að nota Carbaglu

Ekki má nota Carbaglu

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir carglumsýru eða einhverjum öðrum efnum í Carbaglu (talin upp í kafla 6).

Ekki má taka Carbaglu meðan á brjóstagjöf stendur.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Carbaglu er notað.

Nauðsynlegt er að lækni með reynslu af meðferð efnaskiptasjúkdóma stjórni lyfjameðferð með Carbaglu.

Læknirinn þinn kemur til með að meta einstaklingsbundin viðbrögð þín við carglumsýru áður en langtíameðferð er hafin..

Skammtinn þarf að aðlagja að hverjum einstökum sjúklingi til að halda ammóníaki í plasma innan eðlilegra marka.

Læknir þinn gæti ráðlagt aukaskammt af argíníni eða viljað takmarka próteininntöku þína.

Til þess að fylgjast með heilsu þinni og meðferðinni, getur læknirinn þurft að rannsaka lifrarástand, nýru, hjarta og blóð reglulega.

Notkun annarra lyfja samhliða Carbaglu

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Carbaglu með mat eða drykk

Carbaglu á að taka inn fyrir mat.

Töflurnar þarf að leysa upp í að minnsta kosti 5 til 10 ml af vatni og taka inn samstundis. Dreifan hefur léttúrt bragð.

Meðganga og brjóstgjöf

Áhrif Carbaglu á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Útskilnaður carginílsýru í brjóstamjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá konum. En þar sem sýnt hefur verið fram á carginílsýru í mjólk hjá rottum með hugsanleg eituráhrif á afkvæmi á ekki að hafa barn á brjósti meðan á töku Carbaglu stendur.

Akstur og notkun véla

Áhrif á hæfni til akstur eða notkunar véla eru ekki þekkt.

3. Hvernig nota á Carbaglu

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um.. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur:

- venjulegur dagskammtur er oftast nær 100 mg á hvert kílógramm líkamsþyngdarinnar, hámark 250 mg á hvert kíló líkamsþyngdar, (t.d. ef þú værir 10 kg að þyngd, þá ættirðu að taka 1g á sólarhring, þ.e. 5 töflur,
- Hjá sjúklingum með skort á N-asetýlgútamatsyntasa til langs tíma er dagskammturinn oftast nær frá 10 mg upp í 100 mg á kíló líkamsþyngdar.

Læknirinn þinn ákveður skammtastærðina sem þér hentar til þess að hafa stjórn á ammóníaki í blóðinu.

Carbaglu skal EINGÖNGU gefa með inntöku eða með slöngu í maga (með því að nota sprautu ef þörf krefur).

Þegar sjúklingur er í dásvefni af völdum af mikils ammóníaks, er Carbaglu gefið með því að sprauta því hratt inn um slönguna sem sett hefur verið upp til þess að næra sjúklinginn.

Látið lækninn vita ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi. Minnka skal dagskammtinn.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Spyrjið lækni eða lyfjafræðing um ráð.

Ef gleymist að taka Carbaglu

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Carbaglu

Ekki skal hætta að taka Carbaglu án þess að gera læknum viðvart.
Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanirnar sem hér eru taldar upp voru skráðar á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100.000 einstaklingum) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- *Algengar:* Aukin svitamyndun.
- *Sjaldgæfar:* Hægsláttur (hægari hjartsláttur), niðurgangur, hiti, transamínasahækkun, uppköst.
- *Tíðni ekki þekkt:* Útbrot

Látið læknum eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Carbaglu

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á töfluglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Eftir fyrstu opnun, geymið ekki í kæli og ekki við meiri hita en 30°C.

Geymið lyfjailátið vel lokað, til að forða lyfinu frá raka.

Skrifið opnunardagsetningu á lyfjailátið. Fargið 3 mánuðum eftir fyrstu opnun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Carbaglu inniheldur

- Virka efnið er carglumsýra. Hver tafla inniheldur 200 mg af carglumsýru.
- Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, natríum-lárlsúlfat, hypromellósa, kroskarmelóse natríum, vatnsfrí kísilkvoða og natríum stearíl fumarat.

Útlit Carbaglu og pakkningastærðir

Carbglu 200mg tafla er aflöng tafla með 4 götum á annarri hliðinni og 3 deiliskorum.

Carbaglu kemur í plastiláti sem er með barnaöryggisloki og með 5, 15 eða 60 töflum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas

Τηλ: +30 210 6773822

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.