

**ANHANG I**  
**FACHINFORMATION**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißer, längliche Tabletten mit drei Bruchrillen und auf einer Seite eine Gravur auf.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Carbaglu ist indiziert zur Behandlung einer

- Hyperammonämie aufgrund eines primären N-Acetylglutamatsynthase-Mangels.
- Hyperammonämie aufgrund einer Isovalerialanazidämie.
- Hyperammonämie aufgrund einer Methylmalonazidämie.
- Hyperammonämie aufgrund einer Propionazidämie.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Carbaglu sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Stoffwechselstörungen verfügt.

#### Dosierung:

- Bei N-Acetylglutamatsynthase-Mangel:

Basierend auf der klinischen Erfahrung kann die Behandlung bereits am ersten Lebenstag begonnen werden.

Die tägliche Anfangsdosis sollte 100 mg/kg bis zu 250 mg/kg, wenn notwendig, betragen.

Sie sollte dann individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten (siehe 4.4).

Langfristig ist es möglicherweise nicht notwendig, die Dosis entsprechend dem Körpergewicht zu erhöhen, solange eine entsprechende Stoffwechselkontrolle erreicht wird. Die tägliche Dosis beträgt 10 mg/kg bis zu 100 mg/kg.

#### *Carglumsäure Reaktionstest*

Es wird empfohlen, die Reaktion des einzelnen Patienten auf Carglumsäure zu testen, bevor eine langfristige Behandlung eingeleitet wird. Beispiele:

- Bei einem komatösen Kind sollte mit einer Dosis von 100 bis 250 mg/kg/Tag begonnen und die Ammoniakkonzentration im Plasma mindestens vor jeder Gabe überprüft werden; sie sollte sich innerhalb einiger Stunden nach Beginn der Anwendung von Carbaglu normalisiert haben.
- Bei einem Patienten mit einer mäßigen Hyperammonämie sollte 3 Tage eine Testdosis von 100 bis 200 mg/kg/Tag mit einer konstanten Proteinaufnahme gegeben und wiederholte

Bestimmungen des Ammoniakgehalts im Blut durchgeführt werden (vor und 1 Stunde nach einer Mahlzeit); die Dosis so anpassen, dass normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma beibehalten werden.

- Bei Isovalerianazidämie, Methylmalonazidämie und Propionazidämie:

Bei Patienten mit organischer Azidämie sollte die Behandlung bei Hyperammonämie begonnen werden. Die initiale Tagesdosis sollte 100 mg/kg, bei Bedarf bis zu 250 mg/kg betragen.

Danach sollte die Dosis individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung:

Dieses Arzneimittel ist AUSSCHLIESSLICH zur oralen Anwendung bestimmt (Schlucken oder bei Bedarf über eine Nasensonde unter Verwendung einer Spritze).

Basierend auf pharmakokinetischen Daten und klinischen Erfahrungen wird empfohlen, die tägliche Gesamtdosis auf zwei bis vier Dosen aufzuteilen, die vor den Mahlzeiten bzw. vor dem Füttern zu geben sind. Das Brechen der Tabletten in zwei Hälften ermöglicht die meisten der erforderlichen Dosierungsanpassungen. Manchmal ist auch die Verwendung einer Vierteltablette sinnvoll, um die Dosierung zu erreichen, die vom Arzt verordnet wird.

Die Tabletten müssen in mindestens 5-10 ml Wasser aufgelöst und sofort eingenommen oder mit einem schnellen Stoß mittels einer Spritze über eine Nasensonde gegeben werden.

Der Geschmack der Suspension ist leicht sauer.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe.

Stillen ist während der Anwendung von Carglumsäure kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Überwachung der Therapie*

Die Plasmakonzentrationen von Ammoniak und Aminosäuren müssen innerhalb der normalen Grenzen gehalten werden.

Da nur sehr wenige Daten über die Sicherheit von Carglumsäure zur Verfügung stehen, wird die systematische Überwachung der Leber-, Nieren- und Herzfunktion und der hämatologischen Parameter empfohlen.

#### *Ernährungsverhalten*

Im Falle einer geringen Proteintoleranz kann eine Einschränkung der Proteinaufnahme und Argininergänzung angezeigt sein.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Für Carglumsäure liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine minimale Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

### Stillzeit

Obwohl nicht bekannt ist, ob Carglumsäure beim Menschen in die Muttermilch übergeht, wurde es in der Milch säugender Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist Stillen während der Anwendung von Carglumsäure kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

- Nebenwirkungen bei N-Acetylglutamatsynthase-Mangel

Untersuchungen	<i>Gelegentlich:</i> erhöhte Transaminasewerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Verstärktes Schwitzen <i>Nicht bekannt:</i> Ausschlag

- Nebenwirkungen bei organischer Azidämie

Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Bradykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Gelegentlich:</i> Durchfall, Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> Pyrexie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Nicht bekannt:</i> Ausschlag

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Bei einem Patienten, der mit Carglumsäure behandelt wurde und bei dem die Dosis bis auf 750 mg/kg/Tag erhöht wurde, traten Intoxikationssymptome auf, die als eine sympathomimetische Reaktion beschrieben werden können: Tachycardie, starkes Schwitzen, erhöhte Bronchiensekretion, erhöhte Körpertemperatur und Unruhe. Diese Symptome verschwanden, nachdem die Dosis reduziert wurde.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminosäuren und Derivate: ATC - Code: A16A A05

#### Wirkmechanismus

Carglumsäure ist ein strukturelles Analogon von N-Acetylglutamat, welches der natürlich vorkommende Aktivator der Carbamoylphosphatsynthetase dem ersten Enzym des Harnstoffzyklusses, ist.

Carglumsäure hat *in vitro* eine Aktivierung der Leber-Carbamoylphosphatsynthetase gezeigt. Trotz einer geringeren Affinität der Carbamoylphosphatsynthetase zu Carglumsäure als zu N-Acetylglutamat, wurde für Carglumsäure *in vivo* gezeigt, dass sie die Carbamoylphosphatsynthetase stimuliert und bei Versuchen mit Ratten viel wirkungsvoller als N-Acetylglutamat gegen Ammoniakintoxikation schützt. Dies könnte durch die folgenden Beobachtungen erklärt werden:

- i) Die Mitochondrienmembran ist für Carglumsäure leichter permeabel als für N-Acetylglutamat
- ii) Carglumsäure ist gegenüber Hydrolyse durch Aminoacylase, die im Cytosol vorhanden ist, widerstandsfähiger als N-Acetylglutamat.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Andere Studien sind an Ratten unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen durchgeführt worden, die zu erhöhten Ammoniakkonzentrationen geführt haben (Hungern, proteinfreie oder Hochprotein-Diät). Es wurde gezeigt, dass Carglumsäure die Ammoniakkonzentration im Blut senkt und die Harnstoffwerte im Blut und im Urin erhöht, wohingegen der Gehalt von Carbamoylphosphatsynthetase-Aktivatoren in der Leber deutlich erhöht war.

#### Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Bei Patienten mit einem N-Acetylglutamatsynthase-Mangel bewirkte die Carglumsäure eine schnelle Normalisierung des Ammoniakgehaltes im Plasma, meistens innerhalb von 24 Stunden.

Wenn die Behandlung vor einer dauerhaften Hirnschädigung eingeleitet wurde, kam es bei den Patienten zu einem normalen Wachstum und einer normalen psychomotorischen Entwicklung.

Bei Patienten mit organischer Azidämie (Neugeborene und Nicht-Neugeborene) führte die Behandlung mit Carglumsäure zu einem raschen Absinken der Ammoniakkonzentrationen im Plasma, wodurch sich das Risiko von neurologischen Komplikationen verringerte.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Carglumsäure wurde bei gesunden männlichen Freiwilligen sowohl mit radioaktiv markierter als auch mit unmarkierter Substanz untersucht.

#### *Resorption*

Nach Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg/kg Körpergewicht werden schätzungsweise etwa 30 % der Carglumsäure resorbiert. Bei dieser Dosis erreichten die Plasmakonzentrationen bei 12 Freiwilligen, die Carbaglu Tabletten erhalten hatten, ein Maximum von 2,6 µg/ml (Median; Bereich 1,8-4,8) nach 3 Stunden (Median; Bereich 2-4).

#### *Verteilung*

Die Plasma-Eliminationskurve von Carglumsäure ist biphasisch, mit einer raschen Phase im Verlauf der ersten 12 Stunden nach der Anwendung gefolgt von einer langsamen Phase (terminale Halbwertszeit bis zu 28 Stunden).

Eine Diffusion in Erythrozyten existiert nicht. Die Proteinbindung wurde nicht bestimmt.

#### *Metabolismus*

Ein Teil der Carglumsäure wird metabolisiert. Es wird vermutet, dass abhängig von ihrer Aktivität die bakterielle Darmflora zur Einleitung des Abbauvorgangs beitragen könnte, was zu einem

unterschiedlichen Ausmaß der Metabolisierung des Moleküls führt. Ein Metabolit, der im Stuhl identifiziert wurde, ist Glutaminsäure. Metaboliten sind im Plasma mit einem Maximum bei 36-48 Stunden und einer sehr langsamen Abnahme nachweisbar (Halbwertszeit etwa 100 Stunden). Das Endprodukt des Carglumsäure-Metabolismus ist Kohlendioxid, das über die Lungen eliminiert wird.

#### *Elimination*

Nach Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg/kg Körpergewicht werden 9 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden und bis zu 60 % im Stuhl.

Der Carglumsäuregehalt im Plasma wurde bei Patienten aller Altersstufen gemessen, von neugeborenen Kindern bis zu Jugendlichen, die mit unterschiedlichen täglichen Dosen (7 – 122 mg/kg/Tag) behandelt wurden. Die Werte – auch die der Neugeborenen - stimmten mit denen überein, die bei gesunden Erwachsenen gemessen wurden. Unabhängig von der täglichen Dosis sanken sie innerhalb von 15 Stunden auf Werte um 100 ng/ml.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Sicherheitspharmakologische Studien haben gezeigt, dass die orale Anwendung von Carbaglu in Dosen von 250, 500, 1000 mg/kg keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Atmung, das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem hat.

Carbaglu zeigte keine signifikante mutagene Aktivität bei einer Reihe von Gentoxizitätstests, die *in vitro* (Ames-Test, humane Lymphozytenmetaphase-Analyse) und *in vivo* (Mikronukleustest bei Ratten) durchgeführt wurden.

Einzeldosen von Carglumsäure bis zu 2800 mg/kg oral und 239 mg/kg intravenös bewirkten bei erwachsenen Ratten weder eine Mortalität noch abnorme klinische Anzeichen. Bei neugeborenen Ratten, die über eine orale Sonde eine tägliche Dosis Carglumsäure über 18 Tage erhielten, sowie bei jungen Ratten, die eine tägliche Dosis Carglumsäure über 26 Wochen erhielten, wurde der No Observed Effect Level (NOEL) bei 500 mg/kg/Tag und der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) bei 1000 mg/kg/Tag ermittelt.

Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen fanden sich keine Belege für eine Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität bis zu maternotoxischen Dosen, die im Vergleich zur menschlichen Exposition dem Fünffzigfachen bei Ratten und dem Siebenfachen bei Kaninchen entsprachen. Carglumsäure geht in die Muttermilch säugender Ratten. Obwohl Entwicklungsparameter nicht beeinflusst wurden, fanden sich einige Auswirkungen auf das Körpergewicht/die Gewichtszunahme bei gesäugten Jungen, deren Muttertiere mit 500 mg/kg/Tag behandelt wurden, und eine höhere Mortalität bei Jungen von Muttertieren, die mit 2000 mg/kg/Tag behandelt wurden, eine Dosis, die maternaltoxisch war. Die mütterliche systemische Exposition nach 500 und 2000 mg/kg/Tag entsprach dem Fünfundzwanzigfachen und dem Siebzigfachen der zu erwartenden menschlichen Exposition.

Es sind mit Carglumsäure keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt worden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Sonstige Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Natriumdodecylsulfat  
Hypromellose  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumoxid

Natriumstearylfumarat

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate

Nach dem ersten Öffnen des Tablettenbehältnisses: 1 Monat

## **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nach dem ersten Öffnen des Tablettenbehältnisses: Nicht kühlen, nicht über 30°C lagern.  
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Tablettenbehältnisse aus hochdichtem Polyethylen mit je 5, 15 oder 60 Tabletten, verschlossen mit einem Schnappdeckel aus kindersicherem Polypropylen, mit Trockenmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine speziellen Hinweise.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/02/246/001 (15 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

EU/1/02/246/002 (60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

EU/1/02/246/003 (5 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

## **9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 24. Januar 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Orphan Europe SARL  
Immeuble „Le Wilson“  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

oder

Orphan Europe SARL  
Parc d'Activités des Peupliers  
39, rue des Peupliers, Bâtiment K  
F-92000 Nanterre  
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4,2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ÄUSSERER KARTON UND TABLETTENBEHÄLTNIS-ETIKETT X 5 TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Carglumsäure

**2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)**

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.

**3. HILFSSTOFFE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

5 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**5. ART DER ANWENDUNG**

AUSSCHLIESSLICH zur oralen Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER  
UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}  
Einen Monat nach dem ersten Öffnen entsorgen.  
Geöffnet:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nach dem ersten Öffnen des Tablettenbehältnisses: Nicht kühlen, nicht über 30°C lagern.  
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/02/246/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B: {Nummer}

**14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Carbaglu 200 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ÄUSSERER KARTON UND TABLETTENBEHÄLTNIS-ETIKETT X 15 TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Carglumsäure

**2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)**

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.

**3. HILFSSTOFFE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

15 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**5. ART DER ANWENDUNG**

AUSSCHLIESSLICH zur oralen Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER  
UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}  
Einen Monat nach dem ersten Öffnen entsorgen.  
Geöffnet:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nach dem ersten Öffnen des Tablettenbehältnisses: Nicht kühlen, nicht über 30°C lagern.  
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/02/246/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B: {Nummer}

**14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Carbaglu 200 mg



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ÄUSSERER KARTON UND TABLETTENBEHÄLTNIS-ETIKETT X 60 TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Carglumsäure

**2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)**

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.

**3. HILFSSTOFFE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**5. ART DER ANWENDUNG**

AUSSCHLIESSLICH zur oralen Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER  
UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}  
Einen Monat nach dem ersten Öffnen entsorgen.  
Geöffnet:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nach dem ersten Öffnen des Tablettenbehältnisses: Nicht kühlen, nicht über 30°C lagern.  
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/02/246/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B: {Nummer}

**14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Carbaglu 200 mg

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

### Carbaglu 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Carglumsäure

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet :**

1. Was ist Carbaglu und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Carbaglu beachten?
3. Wie ist Carbaglu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Carbaglu aufzubewahren?
6. Weitere Angaben

#### **1. WAS IST CARBAGLU UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Carbaglu kann dazu beitragen, übermäßige Ammoniakwerte im Plasma (erhöhte Ammoniakkonzentration im Blut) zu beseitigen. Ammoniak ist besonders toxisch für das Gehirn und führt in schweren Fällen zu einer Bewußtseinsverminderung und zum Koma.

Hyperammonämie kann zurückzuführen sein auf

- den Mangel eines speziellen Leberenzym, N-Acetylglutamatsynthase. Patienten, die unter dieser seltenen Erkrankung leiden, sind nicht in der Lage, Stickstoffabbaustoffe zu eliminieren, die sich anreichern, wenn Proteine aufgenommen werden.
- Diese Erkrankung bleibt lebenslang bestehen, deshalb muss der betroffene Patient sein Leben lang behandelt werden.
- Isovalerianazidämie, Methylmalonazidämie und Propionazidämie. Patienten, die an einer dieser Erkrankungen leiden, benötigen eine Behandlung während der Hyperammonämiekrise.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON CARBAGLU BEACHTEN?**

##### **Carbaglu darf nicht eingenommen werden :**

Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Carglumsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Carbaglu sind.

Sie dürfen Carbaglu während der Stillzeit nicht einnehmen.

##### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Carbaglu ist erforderlich:**

Die Behandlung mit Carbaglu sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Stoffwechselstörungen verfügt.

Ihr Arzt wird Ihre individuelle Reaktion auf Carglumsäure bewerten, bevor eine Langzeit-Behandlung eingeleitet wird.

Die Dosis sollte individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise eine Argininergänzung oder schränkt Ihre Proteinaufnahme ein.

Um Ihren Zustand und Ihre Behandlung zu überprüfen, wird Ihr Arzt Ihre Leber, Ihre Nieren, Ihr Herz und Ihr Blut in regelmäßigen Abständen untersuchen.

#### **Bei Einnahme von Carbaglu mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Bei Einnahme von Carbaglu zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Carbaglu wird vor den Mahlzeiten oder der Fütterung eingenommen.

Die Tabletten müssen in mindestens 5 bis 10 ml Wasser aufgelöst und sofort eingenommen werden.

Der Geschmack der Suspension ist leicht sauer.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Auswirkungen von Carbaglu auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind unbekannt. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.

Es wurde nicht untersucht, ob Carglumsäure bei Frauen in die Muttermilch übergeht. Da Carglumsäure jedoch in der Milch säugender Ratten nachgewiesen wurde, mit potenziell toxischen Wirkungen für die gesäugten Jungen, dürfen Sie Ihr Baby nicht stillen, wenn Sie Carbaglu einnehmen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

### **3. WIE IST CARBAGLU EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Carbaglu immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### *Die übliche Dosis:*

Die tägliche Anfangsdosis beträgt normalerweise 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht bis zu maximal 250 mg pro Kilogramm Körpergewicht (bei einem Körpergewicht von 10 kg zum Beispiel sollten 1 g pro Tag oder 5 Tabletten eingenommen werden).

Bei Patienten, die an einem N-Acetylglutamatsynthese-Mangel leiden, liegt die Tagesdosis bei einer Langzeitbehandlung normalerweise zwischen 10 und 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Zur Aufrechterhaltung normaler Ammoniakkonzentrationen im Blut legt Ihr Arzt die für Sie geeignete Dosis fest.

Carbaglu darf AUSSCHLISSLICH über den Mund oder mittels einer Nasenonde in den Magen verabreicht werden (gegebenenfalls unter Verwendung einer Spritze).

Wenn der Patient in einem Hyperammonämiekoma liegt, wird Carbaglu mit einem schnellen Stoß mittels einer Spritze über die Sonde gegeben, die für die Ernährung des Patienten gelegt und benutzt wird.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Carbaglu eingenommen haben, als Sie sollten**

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Carbaglu vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

## **Wenn Sie die Einnahme von Carbaglu abbrechen**

Setzen Sie Carbaglu nicht ab, ohne vorher Ihren Arzt zu informieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Carbaglu Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt klassifiziert: sehr häufig (bei mindestens 1 von 10 Patienten), häufig (bei mindestens 1 von 100 Patienten), gelegentlich (bei mindestens 1 von 1.000 Patienten), selten (bei mindestens 1 von 10.000 Patienten), sehr selten (bei mindestens 1 von 100.000 Patienten) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen wurden gemeldet:

- *Häufig:* Verstärktes Schwitzen
- *Gelegentlich:* Verringerte Herzfrequenz (Bradykardie), Durchfall, Fieber, erhöhte Transaminasewerte, Erbrechen
- *Nicht bekannt:* Ausschlag

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. WIE IST CARBAGLU AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Tablettenbehältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nach dem ersten Öffnen des Tablettenbehältnisses: Nicht kühlen, nicht über 30°C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Schreiben Sie das Öffnungsdatum auf das Tablettenbehältnis. Einen Monat nach dem ersten Öffnen entsorgen.

## **6. WEITERE ANGABEN**

### **Was Carbaglu enthält**

- Der Wirkstoff ist Carglumsäure. Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumoxid, Natriumstearylfumarat.

### **Wie Carbaglu aussieht und Inhalt der Packung**

Die Carbaglu 200mg Tablette ist eine längliche Tablette mit 4 Gravuren auf einer Seite und 3 Bruchrillen.

Carbaglu ist in einem Kunststoffbehältniss zu 5, 15 und 60 Tabletten mit einem kindersicheren Schnappdeckel erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich  
Tel.: +33 1 4773 6458  
Fax: +33 1 4900 1800

### **Hersteller**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

oder

Orphan Europe SARL  
Parc d'Activités des Peupliers  
39, rue des Peupliers, Bâtiment K  
F-92000 Nanterre  
Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **Belgique/België/Belgien**

Orphan Europe Benelux  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

### **Lietuva**

Orphan Europe AB  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Švedija

### **България**

Orphan Europe SARL  
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58  
Франция

### **Luxembourg/Luxemburg**

Orphan Europe Benelux  
Tél/Tel: +32 2 46101 36  
Belgique/Belgien

### **Česká republika**

Orphan Europe SARL  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francie

### **Magyarország**

Orphan Europe SARL  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

### **Danmark**

Orphan Europe AB  
Tlf : +46 8 545 80 230  
Sverige

### **Malta**

Orphan Europe SARL  
Tel: +33 1 47 73 64 58  
Franza

**Deutschland**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

**Eesti**

Orphan Europe AB  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Rootsi

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

Orphan Europe S.L.U.  
Tel: + 34 91 659 28 90

**France**

Orphan Europe SARL  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Hrvatska**

Orphan Europe SARL  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francuska

**Ireland**

Orphan Europe (UK) Ltd.  
Tel: +44 1491 414333  
United Kingdom

**Ísland**

Orphan Europe AB  
Simi:+46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**Italia**

Orphan Europe (Italy) Srl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

Orphan Europe SARL  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**Latvija**

Orphan Europe AB  
Tel: + 46 8 545 80 230  
Zviedrija

**Nederland**

Orphan Europe Benelux  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

Orphan Europe AB  
Tlf : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Österreich**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0  
Deutschland

**Polska**

Orphan Europe SARL  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**Portugal**

Orphan Europe Portugal Lda.  
Tel: +351 21 432 95 00

**România**

Orphan Europe SARL  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franța

**Slovenija**

Orphan Europe SARL  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francija

**Slovenská republika**

Orphan Europe SARL  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francúzsko

**Suomi/Finland**

Orphan Europe AB  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Sverige**

Orphan Europe AB  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom**

Orphan Europe (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)1491 414333



**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Carglumsäure zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Carbaglu ist zur oralen Anwendung zugelassen. In dem von diesem PSUR abgedeckten Zeitraum wurden 4 Fälle einer falschen Verabreichung von Carbaglu in Form einer intravenösen Infusion bekannt, wobei 1 Fall tödlich verlief. Bei der Bewertung dieser Fälle stellte der PRAC fest, dass es in der Fachinformation und/oder der Gebrauchsinformation bestimmte Formulierungen gibt, die möglicherweise falsch interpretiert werden könnten, da dort die Verabreichung mittels Spritze erwähnt, aber nicht eindeutig klargestellt wird, dass Carbaglu ausschließlich zur oralen Verabreichung bestimmt ist. Daher entschied der PRAC, dass diese Informationen in die entsprechenden Abschnitte der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der Etikettierung aufzunehmen sind.

Wie in der jüngsten Pharmakovigilanzinspektion gefordert, wurden Nebenwirkungsmeldungen mittels einer neuen Methodik in der Sicherheitsdatenbank erneut evaluiert. Hierbei fand man, dass bei zwei Patienten 9 mal das unerwünschte Ereignis „Ausschlag“ gemeldet wurde. Basierend auf diesen Informationen stimmte der PRAC der Notwendigkeit der Aufnahme dieser Nebenwirkung in die Produktinformation zu.

Aus diesem Grund und angesichts der verfügbaren Daten zu Ausschlägen und Fällen eines falschen Applikationsweges ist der PRAC der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformation gerechtfertigt sind. Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Carglumsäure der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe carglumsäure enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.