

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carglumsäure Zentiva 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.
Jede Tablette enthält bis zu 2,19 mg (0,095 mmol) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige, bikonvexe, unbeschichtete Tablette mit drei Bruchrillen auf der Ober- und Unterseite der Tablette.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carglumsäure Zentiva ist indiziert zur Behandlung einer

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Carglumsäure 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 Carglumsäure 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).

Nierenfunktionsstörung:

Es ist Vorsicht geboten, wenn Carglumsäure Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung verabreicht wird.

Es sind Dosisanpassungen entsprechend der GFR erforderlich.

- Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (GFR 30 – 59 ml/min)
 - Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/kg/Tag bis 125 mg/kg/Tag für Patienten mit Hyperammonämie aufgrund von NAGS-Mangel oder organischer Azidämie.
 - Bei einer Langzeitanwendung liegt die Tagesdosis zwischen 5 mg/kg/Tag und 50 mg/kg/Tag und sollte individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten.
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR $\leq$ 29 ml/min)
 - Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 15 mg/kg/Tag bis 40 mg/kg/Tag für Patienten mit Hyperammonämie aufgrund von NAGS-Mangel oder organischer Azidämie.
 - Bei einer Langzeitanwendung liegt die Tagesdosis zwischen 2 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag und sollte individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carglumsäure zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis zu einem Alter von 17 Jahren) mit akuter oder chronischer Hyperammonämie aufgrund von NAGS Mangel und akuter Hyperammonämie aufgrund von IVA, PA oder MMA sind erwiesen, und basierend auf diesen Daten wird nicht davon ausgegangen, dass Dosierungsanpassungen bei Neugeborenen notwendig sind.

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 Besondere 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.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung muss die Carglumsäure Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Carglumsäure Zentiva enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist im Wesentlichen "natriumfrei".

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 ausgeschieden wird, 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 die Fähigkeit zum 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-Acetylglutamat-Synthase-Mangel

System-Organ Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Verstärktes Schwitzen
	Nicht bekannt	Ausschlag
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhtes Transaminasewerte

- Nebenwirkungen bei organischer Azidämie

System-Organ Klasse	Häufigkeiten	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradycardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Durchfall, Erbrechen
Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Pyrexie

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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: A16AA05.

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 Aminoacyclase, 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 Carglumsäure 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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurde ein Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Carglumsäure bei Personen mit Nierenfunktionsstörung und bei Personen mit normaler Nierenfunktion nach der oralen Gabe einer Einzeldosis Carglumsäure 40 mg/kg oder 80 mg/kg vorgenommen. C_{max} und AUC_{0 – T} von Carglumsäure sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Das geometrische Mittelwertverhältnis (90%-KI) der AUC_{0 – T} bei Personen mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung relativ zu den jeweils gematchten Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion betrug ungefähr 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) bzw. 6,9 (4,79; 9,96). Die renale Clearance (CL_r) verringerte sich um ein 0,79-, 0,53- bzw. 0,15-Faches bei Personen mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu den Personen mit normaler Nierenfunktion. Es wird davon ausgegangen, dass die PK-Veränderungen von Carglumsäure, die mit einer Nierenfunktionsstörung einhergehen, klinisch relevant sind; Dosierungsanpassungen sind bei Personen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung daher gerechtfertigt [siehe „Dosierung und Art der Anwendung“ (Abschnitt 4.2)]. Siehe Tabelle

Mittelwert (± SA) der C_{max} und AUC_{0 – T} von Carglumsäure nach oraler Gabe einer Einzeldosis Carglumsäure 80 mg/kg oder 40 mg/kg bei Personen mit Nierenfunktionsstörung und den jeweils gematchten Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion

PK-Parameter	Normale Funktion (1a) N = 8	Leichte Funktionsstörung N = 7	Mittelschwere Funktionsstörung N = 6	Normale Funktion (1b) N = 8	Schwere Funktionsstörung N = 6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C _{max} (ng/mL)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC _{0-T} (ng*h/mL)	28312,7 (6204,1)	53559,3 (20267,2)	80543,3 (22587,6)	20212,0 (6185,7)	144924,6 (65576,0)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Carglumsäure 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 Schädwirkungen 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 Fünfzigfachen bei Ratten und dem Siebenfachen bei Kaninchen entsprachen. Carglumsäure wird in die Muttermilch säugender Ratten ausgeschieden. 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Dichlormethan
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearylumarat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carglumsäure Zentiva erhältlich in Aluminium-Glattfolie/PAP/PET als Deckelmaterial und Aluminium-Aluminium-Glattfolie/OPA/AL/PVC als Formfolie, perforierter Einzeldosis-Blisterpackung mit 5, 15 oder 60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen an die Entsorgung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 / 53 53 010
Telefax: 0800 / 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006759.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSBEGRENZUNG

Verschreibungspflichtig