

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kargluminsyra Waymade 200 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg kargluminsyra.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller upp till 3 mg natrium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dispergerbar tablett

Tabletterna är vita till benvita och avlånga, 18 mm x 6 mm, med tre skårar på båda sidorna och graverade 'N: s' på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kargluminsyra Waymade är indicerat för behandling av

- hyperammonemi på grund av primär brist på N-acetylglutamatsyntas
- hyperammonemi på grund av isovalerisk acidemi
- hyperammonemi på grund av metylmalonisk acidemi
- hyperammonemi på grund av propionisk acidemi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kargluminsyrabehandling bör inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av metaboliska sjukdomar.

Dosering:

- Vid brist på N-acetylglutamatsyntas:

Baserad på kliniska erfarenheter kan behandlingen påbörjas redan första levnadsdagen. Den initiala dosen bör vara 100 mg/kg, upp till 250 mg/kg om nödvändigt.

Dosen bör därefter justeras individuellt för att upprätthålla normala ammoniaknivåer i plasma (se avsnitt 4.4).

På längre sikt är det eventuellt inte nödvändigt att öka dosen enligt kroppsvikt, förutsatt att tillräcklig metabolisk kontroll uppnås; dagliga doser varierar mellan 10 mg/kg och 100 mg/kg.

Kargluminsyra responstest

Det rekommenderas att testa individuell respons på kargluminsyra innan någon långtidsbehandling påbörjas. Till exempel:

- Hos ett komatöst barn, börja med en dos på 100 till 250 mg/kg/dag och mät plasmakoncentration av ammoniak före varje administration. Värdena bör normaliseras inom några få timmar efter att kargluminsyra behandling påbörjats.
- Hos en patient med moderat hyperammonemi, bör man administrera en testdos på 100 till 200 mg/kg/dag i 3 dagar under ett konstant proteinintag och utföra upprepade bestämningar av plasmakoncentrationerna av ammoniak (före och 1 timme efter måltid). Justera dosen så att normala plasmanivåer av ammoniak upprätthålls.

- Vid isovalerisk acidemi, metylmalonisk acidemi och propionisk acidemi:

Behandlingen ska starta vid hyperammonemi hos patienter med organisk acidemi. Den initiala dosen bör vara 100 mg/kg, upp till 250 mg/kg om nödvändigt.

Dosen bör därefter justeras individuellt för att upprätthålla normala ammoniaknivåer i plasma (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion:

Försiktighet tillråds vid administrering av Kargluminsyra Waymade till patienter med nedsatt njurfunktion.

Dosjustering krävs enligt GFR.

- Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30-59 ml/min)
 - Den rekommenderade initialdosen är 50 mg/kg/dag till 125 mg/kg/dag för patienter som uppvisar en hyperammonemi på grund av NAGS-brist eller organisk acidemi.
 - Vid långvarig användning kommer den dagliga dosen att ligga i intervallet 5 mg/kg/dag till 50 mg/kg/dag och bör justeras individuellt för att upprätthålla normala plasmanivåer av ammoniak
- Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR $\leq$ 29 ml/min)
 - Den rekommenderade initialdosen är 15 mg/kg/dag till 40 mg/kg/dag för patienter som uppvisar en hyperammonemi på grund av NAGS-brist eller organisk acidemi.
 - Vid långvarig användning kommer den dagliga dosen att ligga i intervallet 2 mg/kg/dag till 20 mg/kg/dag och bör justeras individuellt för att upprätthålla normala plasmanivåer av ammoniak

Pediatrisk population

Kargluminsyras säkerhet och effekt för behandling av barn (från födelse till 17 års ålder) med akut eller kronisk hyperammonemi på grund av NAGS-brist och akut hyperammonemi på grund av IVA, PA eller MMA har fastställts och baserat på dessa data bedöms doseringsjusteringar hos nyfödda inte vara nödvändiga.

Administreringssätt:

Detta läkemedel är ENDAST för oral användning (nedsvaljning eller via ventrikelsond med en spruta, om det behövs).

Baserad på farmakokinetiska data och kliniska erfarenheter rekommenderas det att dela den totala dagsdosen på två till fyra doser som ges före måltid eller matning. Tabletterna kan delas i halvor, vilket möjliggör de flesta av de nödvändiga dosjusteringarna. Ibland kan det också vara nödvändigt att använda fjärdedelar av tabletterna för att åstadkomma den dosjustering som läkaren föreskriver. Tabletterna måste lösas upp i minst 5-10 ml vatten och intas omedelbart eller ges genom att snabbt pressa dosen genom en spruta via en ventrikelsond.

Suspensionen har en lätt syrlig smak.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning är kontraindicerat vid användning av kargluminsyra (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Terapeutisk monitorering

Plasma nivåer av ammoniak och aminosyror bör hållas inom normala gränser.

Eftersom mycket lite data rörande säkerhet av kargluminsyra finns att tillgå, rekommenderas systematisk övervakning av lever-, njur- och hjärtfunktion samt hematologiska parametrar.

Kontroll av näringsintag

Proteinrestriktion och tillägg av arginin kan vara indicerad vid låg proteintolerans.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Dosen Kargluminsyra Waymade måste minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Detta läkemedel innehåller upp till 3 mg natrium per tabletter, motsvarande 0,15 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium.

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 20 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium.

Kargluminsyra 200 mg dispergerbara tabletter anses ha högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För kargluminsyra saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier har visat minimal utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Uppgift saknas om kargluminsyra passerar över i human modersmjölk, men det har påvisats i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Därför är amning under bruk av kargluminsyra kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga mänskliga data om effekten av kargluminsyra på fertiliteten finns tillgängliga. Hos råttor har inga biverkningar observerats vid fertil eller kvinnlig fertilitet med kargluminsyrabehandling (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra motorfordon och använda maskiner har gjorts.

4.8 Biverkningar

Rapporterade biverkningar listas nedan utifrån klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

- Biverkningar vid brist på N-acetylglutamatsyntas

Undersökningar	<i>Mindre vanliga:</i> ökade transaminaser
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> ökad svettning <i>Ingen känd frekvens:</i> utslag

- Biverkningar vid organisk acidemi

Hjärtat	Mindre vanliga: bradykardi
Magtarmkanalen	Mindre vanliga: diarré, kräkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: pyrexia
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens: utslag

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Hos en patient som behandlades med kargluminsyra, där dosen ökades till 750 mg/kg/dag, uppträdde symptom på förgiftning, vilka kan karakteriseras som en sympatomimetisk reaktion: takykardi, profus svettning, ökad bronkialsekretion, ökad kroppstemperatur och rastlöshet. Dessa symptom försvann då dosen minskades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Aminosyror och derivat; ATC kod: A16AA05

Kargluminsyra är en strukturell analog till N-acetylglutamat, som är den naturligt förekommande aktivatorn av karbamylfosfatsyntetas, det första enzymet i ureacykeln.

Verkningsmekanism

Kargluminsyra har in vitro visats aktivera leverkarmamylfosfatsyntetas. Trots en lägre affinitet hos karbamylfosfatsyntetas för kargluminsyra än för N-acetylglutamat, har kargluminsyra in vivo visats stimulera karbamylfosfatsyntetas och att vara mycket mera effektivt i att skydda råttor mot

ammoniakintoxikation än N-acetylglutamat. Detta kan eventuellt förklaras av följande:

- i) Mitokondriemembranen är mer permeabla för kargluminsyra än för N-acetylglutamat
- ii) Kargluminsyra är mera resistent än N-acetylglutamat mot hydrolys av aminoacylas som finns i cytosolen.

Farmakodynamisk effekt

Andra studier har utförts på råttor under olika experimentella förhållanden som leder till ökad tillgång av ammoniak (svält, protein-fri eller proteinrik diet). Kargluminsyra visades minska ammoniaknivån i blodet och öka ureanivån i blod och urin, medan leverns innehåll av aktivatorer av karbamylfosfatsyntetas ökades signifikant.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos patienter med brist på N-acetylglutamat syntas, har det visats att kargluminsyra inducerar en snabb normalisering av ammoniaknivåerna i plasma, i regel inom 24 timmar. Om behandlingen påbörjades innan någon permanent hjärnskada uppträdde, visade patienterna normal växt och psykomotorisk utveckling.

Hos patienter med organisk acidemi (nyfödda och icke-nyfödda) inducerade behandling med kargluminsyra en snabb minskning av ammoniaknivåerna i plasma, vilket minskar risken för neurologiska komplikationer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Kargluminsyras farmakokinetik har studerats hos friska manliga frivilliga, med både radioaktivt märkt och omärkt produkt.

Absorption

Efter en enstaka oral dos på 100 mg/kg kroppsvikt uppskattas att ungefär 30% av kargluminsyran absorberas. Då 12 personer gavs kargluminsyra tabletter på denna dosnivå uppnåddes en maximal plasmakoncentration på 2,6 µg/ml (medianvärde; spridning 1,8-4,8) efter 3 timmar (medianvärde; spridning 2-4).

Distribution

Plasmaeliminationskurvan för kargluminsyra är bifasisk med en snabb fas under de första 12 timmarna efter administrering, följt av en långsam fas (terminal halveringstid upp till 28 timmar). Diffusion in i erythrocyter sker inte. Proteinbindning har ej bestämts.

Metabolism

Kargluminsyra metaboliseras delvis. Det har föreslagits att, beroende på dess aktivitet, bakteriefloran i tarmen kan bidra till att nedbrytningsprocessen initieras, vilket leder till en variabilitet med avseende på i vilken utsträckning molekylerna metaboliseras. En metabolit som har identifierats i faeces är glutaminsyra. Metaboliter kan spåras i plasma med en topp vid 36-48 timmar och en väldigt långsam minskning (halveringstid omkring 100 timmar).

Slutprodukten av kargluminsyrametabolismen är koldioxid, som elimineras via lungorna.

Elimination

Efter en enstaka oral dos på 100 mg/kg kroppsvikt utsöndras 9% av dosen oförändrad i urinen och upp till 60% i faeces.

Plasma nivåer av kargluminsyra mättes hos patienter i alla ålderskategorier, från nyfödda spädbarn till tonåringar, som behandlades med olika dagliga doser (7 – 122 mg/kg/dag). Variationerna stämde överens med de som mättes för friska vuxna, även hos nyfödda spädbarn. Oavsett daglig dos, sågs en långsam minskning över 15 timmar till nivåer runt 100 ng/ml.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Kargluminsyras farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfördes med patienter med normal njurfunktion efter oral administrering av engångsdos kargluminsyra 40 mg/kg eller 80 mg/kg. Kargluminsyras $C_{\max}$ och AUC_{0-T} sammanfattas i tabellen nedan. Den geometriska medelvärdeskvoten (90 % CI) för AUC_{0-T} hos patienter med lindrigt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion i förhållande till de i matchade kontrollförsökspersoner med normal njurfunktion var respektive cirka 1,8 (1,34,2,47), 2,8 (2,17, 3,65) och 6,9 (4,79, 9,96). Renal clearance (CL_R) minskade med respektive 0,79-, 0,53- och 0,15-faldigt hos patienter med lindrigt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner. Det anses att kargluminsyras farmakokinetiska förändringar åtföljda av nedsatt njurfunktion är kliniska relevanta och justeringar av doseringen av dosen skulle vara motiverade hos patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (se Dosering och administreringssätt (4.2)).

Kargluminsyras genomsnittliga ($\pm$ SD) $C_{\max}$ och AUC_{0-T} efter administrering av en oral engångsdos kargluminsyra 80 mg/kg eller 40 mg/kg hos patienter med nedsatt njurfunktion och matchade kontrollförsökspersoner med normal njurfunktion

Farmako- kinetiska parametrar	Normal funktion (1a) N=8	Lindrigt nedsatt N=7	Måttligt nedsatt N=6	Normal funktion (1b) N=8	Svårt nedsatt 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 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Farmakologiska säkerhetsstudier har visat att kargluminsyra administrerad oralt i doser på 250, 500 och 1000 mg/kg inte hade någon statistiskt signifikant effekt på andning, centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

Kargluminsyra visade ingen signifikant mutagen aktivitet i ett batteri av genotoxicitetstester utförda *in vitro* (Ames test, human lymfocytmetafasanalys) och *in vivo* (mikronukleustest på råttor).

Enstaka doser av kargluminsyra upp till 2800 mg/kg oralt och 239 mg/kg intravenöst inducerade ingen mortalitet eller abnorma kliniska tecken hos vuxna råttor. Hos nyfödda råttor som dagligen fick kargluminsyra via oral sondmatning i 18 dagar, samt hos unga råttor som fick kargluminsyra dagligen i 26 veckor, fastställdes den nivå där ingen effekt observerades (No Observed Effect Level (NOEL)) till 500 mg/kg/dag och nivå där inga biverkningar observerades (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)) fastställdes till 1000 mg/kg/dag.

Inga biverkningar med avseende på manlig eller kvinnlig fertilitet har observerats. I råttor och kaniner har inga tecken setts på embryotoxicitet, fetotoxicitet eller teratogenicitet upp till modertoxiska doser som leder till femtio gånger (råttor) respektive sju gånger (kanin) högre exponering jämfört med människa. Kargluminsyra utsöndras i mjölken hos digivande råttor, och även om utvecklingsparametrar var opåverkade, kunde vissa effekter ses på kroppsvikt/viktökning hos ungar till honor behandlade med 500mg/kg/dygn och en högre mortalitet hos ungar till honor behandlade med 2000 mg/kg/dygn, en dos som orsakade modertoxicitet. Den systemiska exponeringen hos honorna efter 500 och 2000 mg/kg/dygn var 25 respektive 70 gånger högre än den förväntade humana exponeringen.

Inga carcinogenicitetsstudier har utförts med kargluminsyra.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurilsulfat
Kiseldioxid kolloidal vattenfri
Natriumstearyl fumarat

6.2 Blandbarhet

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Burk

3 år

Efter att tablettburken har öppnats: 1 månad

Blister

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burk

Obruten tablettburk: Inga särskilda förvaringsanvisningar

Bruten/öppnad tablettburk: Förvaras i skydd mot kyla och får ej frysas
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt

Blister

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk

Burk gjord av polyeten med hög densitet och som innehåller 5, 15 eller 60 tabletter, försluten med barnskyddande polypropenlock med torkmedel.

Blister

Aluminium/Aluminium blister som innehåller 5, 15 eller 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88,
1101CM Amsterdam,

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 53248

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-12-29/2022-05-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-12