

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Karglumiinihappo Waymade 200 mg dispergoituvat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 200 mg karglumiinihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää enintään 3 mg natriumia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti

Tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pitkänomaisia dispergoituvia tabletteja, 18 mm x 6 mm, kolme jakouurretta molemmilla puolilla ja kaiverrus "N" toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Karglumiinihappo Waymade 200 mg dispergoituvat tabletit valmistetta käytetään

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

4.2 Annostus ja antotapa

Karglumiinihappo Waymade hoito tulee aloittaa aineenvaihduntahäiriöihin erikoistuneen lääkärin valvonnan alaisena.

Annostus

- N-asetyyli glutamaattisyntaasin puutokseen

Hoito voidaan aloittaa kliinisten tietojen perusteella jopa ensimmäisenä elinpäivänä.

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

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

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

Karglumiinihapon vaikutuskoe

On aiheellista testata potilaan reaktiot karglumiinihapolle ennen pitkäaikaishoitoa. Esimerkiksi:

- Aloita hoito koomassa olevalle lapselle annoksella 100 - 250 mg/kg/päivä ja mittaa ammoniumin pitoisuus plasmassa ainakin ennen jokaista lääkitystä; pitoisuuden tulisi normalisoitua muutamassa tunnissa Karglumiinihappo Waymade antamisesta.

- Anna 3 päivänä 100 - 200 mg/kg/päiväannos potilaille, joilla on kohtalainen hyperammonemia pitäen samalla syödyn proteiinin määrä vakiona. Mittaa toistuvasti ammoniumin määrä plasmassa (ennen ateriaa ja tunti sen jälkeen). Säädä annos siten, että plasman ammoniakkitaso pysyy normaalina.

- Isovaleriaanahappoverisyyden, metyyylimalonihappoverisyyden ja propionihappoverisyyden hoidossa:

Hoito tulee aloittaa orgaanista happoverisyyttä sairastaville potilaille hyperammonemian ilmetessä. Päivittäisen alkuannoksen on oltava 100 mg/kg, ja tarvittaessa jopa 250 mg/kg. Annos on tämän jälkeen säädettävä yksilöllisesti normaalin ammoniakkitason ylläpitämiseksi plasmassa (ks. osio 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta:

Varovaisuutta on noudatettava, kun Karglumiinihappo Waymade 200 mg dispergoituvia tabletteja-valmistetta määrätään potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Annettava annos on määritettävä glomerulusten suodatusnopeusarvon (GFR-arvon) perusteella:

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa:

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

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

Suspensio maistuu lievästi happamalta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon seuranta

Plasman ammoniakkin ja aminohappojen tasot on ylläpidettävä normaalirajoissa.

Koska karglumiinihapon turvallisuudesta on vain vähän tietoja, suositellaan maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan sekä hematologisten parametrien seuranta.

Ruokavalio

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

Käyttö potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Karglumiinihappo Waymade 200 mg dispergoituvia tabletteja-valmisteen annostusta on pienennettävä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 3 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 0,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämän lääkevalmisteen suurin päivittäinen annos vastaa 20 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Karglumiinihappo Waymade 200 mg dispergoituvia tabletteja pidetään runsaasti natriumia sisältävinä. Tämä pitää ottaa erityisesti huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karglumiinihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole kliinistä tietoa.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoja karglumiinihapon vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla ihmisillä. Rotilla ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia uros- tai naaraspuolisten hedelmällisyyteen karglumiinihappohoidolla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- Haittavaikutukset N-asetyyliglutamaattisyntaasipuutoksen hoidossa

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

- Haittavaikutukset orgaanisen happoverisyyden hoidossa

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminohapot ja niiden johdannaiset; ATC-koodi: A16AA05

Vaikutustapa

Karglumiinihappo on rakenteellisesti analoginen N-asetyyli-glutamaatin kanssa, joka on luonnollisesti esiintyvä karbamoyl-fosfaatin syntetaasin aktivoija, joka on ureasyklin ensimmäinen entsyymi. Karglumiinihapon on osoitettu *in vitro* aktivoivan maksan karbamoyl-fosfaatin syntetaasia. Siitä huolimatta, että karbamoyl-fosfaatin syntetaasilla on pienempi affiniteetti karglumiinihappoon kuin N-asetyyli-glutamaattiin, karglumiinihapon on näytetty *in vivo* kiihdyttävän karbamoyl-fosfaatin syntetaasia

ja olevan paljon tehokkaampi kuin N-asetyyli-glutamaatti rottien suojaamisessa ammonium-myrkytykseltä. Tämä voi selittyä seuraavilla havainnoilla:

- Karglumiinihappo läpäisee mitokondriokalvon helpommin kuin N-asetyyli-glutamaatti
- Karglumiinihappo kestää sytosolissa olevan aminoasylaasin hydrolyysin paremmin kuin N-asetyyli-glutamaatti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rotilla on tehty muita tutkimuksia erilaisissa tutkimusolosuhteissa, joilla on saatu aikaan lisääntynyt ammoniakkin määrä (nälässä pito, proteiiniton tai runsasproteiininen ruokavalio). Karglumiinihapon

osoitettiin vähentävän veren ammoniakkia ja lisäävän virtsa-aineen määrää veressä ja virtsassa samalla kun karbamoylfosfaatin syntetaasin aktivaattorien määrä maksassa lisäänty merkitsevästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Karglumiinihapon farmakokineetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla miehillä käyttäen sekä radioaktiivisesti merkittyä että merkitsemätöntä valmistetta.

Imeytyminen

Niellystä karglumiinihapon kerta-annoksesta (100 mg/kg kehon painosta) noin 30 % arvioidaan imeytyvän. Tällä annostasolla karglumiinihapon-tabletteja saaneen 12 vapaaehtoisen tutkimushenkilön plasman karglumiinipitoisuudet olivat korkeimmillaan 2,6 µg/ml (mediaani; vaihtelualue 1,8 – 4,8) kolmen tunnin jälkeen (mediaani; vaihtelualue 2 – 4).

Jakautuminen

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

Metabolia

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

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

vajaatoiminnan yhteydessä ovat kliinisesti merkittäviä, ja annostusta on syytä muuttaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta [katso Annostus ja antotapa (4.2)].

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

Karglumiinihappoa koskevia syöpää aiheuttavia tutkimuksia ei ole suoritettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Purkki

3 vuotta

Tablettipurkin ensimmäisestä avaamisesta: 1 kuukausi

Läpipainopakkaus

3 vuotta

6.4 Säilytys

Purkki

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkin avaamisen jälkeen: Älä säilytä kylmässä tai ei saa jäättyä.

Pidä tablettipurkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Purkki

5, 15 tai 60 tablettia korkeatiheyksisessä polyeteenipurkissa, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki, jossa on vuoraus ja kuiva-aineysikkö.

Läpipainopakkaus

5, 15 tai 60 tablettia Alu/Alu-läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42192

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.11.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Karglumiinihappo 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. LÄKEMEDELSFORM

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

Karglumiinihappo 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

Kargluminsyra behandling 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 Kargluminiinappo Waymade 200 mg dispergerbara tabletter 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 = 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

Kargluminsyra 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 (nedsväljning 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.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Dosen Karglumiinihappo Waymade 200 mg dispergerbara tablett måste minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Kontroll av näringsintag

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

Detta läkemedel innehåller upp till 3 mg natrium per tablett, motsvarande 0,15 % av WHO:s högsta rekommenderad dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 20 % av WHO:s högsta rekommenderad dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Karglumiinihappo Waymade 200 mg dispergerbara tablett 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	Mindre vanliga: 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 till.

I Sverige: Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

I Finland:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

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 symtom 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 leverkarbamylfosfatsyntetas. 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 erytrocyter 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.

Eliminering

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

Kargluminsyra 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. Kargluminsyra 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 Kargluminsyra 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 administreringsätt (4.2)).

Kargluminsyra genomsnittliga (± 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

Farmakokinetiska 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

Natriumstearylfumarat

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,
1101 CM Amsterdam,
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42192

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.11.2024