

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kargluminsyre Waymade 200 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg kargluminsyre.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder opptil 3 mg natrium (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett

Tablettene er hvite til off-white, avlange dispergerbare tabletter, 18 mm x 6 mm, med tre delestreker på begge sider og gravert 'N' på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kargluminsyre Waymade er indisert til behandling av:

- hyperammonemi som skyldes primær mangel på N-acetylglutamatsyntase.
- hyperammonemi som skyldes isovaleriansyreemi.
- hyperammonemi som skyldes metylmalonsyreemi.
- hyperammonemi som skyldes propionsyreemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kargluminsyre Waymade-behandling skal startes opp under oppsyn av en lege som har erfaring med behandling av stoffskifteforstyrrelser.

Dosering

- For mangel på N-acetylglutamatsyntase:

På grunnlag av klinisk erfaring kan behandlingen startes så tidlig som første levedag.

Den daglige startdosen bør være 100 mg/kg, som kan økes til 250 mg/kg om nødvendig.

Deretter bør dosen avpasses individuelt for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma (se pkt. 4.4).

På lang sikt er det ikke nødvendigvis påkrevet å øke dosen etter kroppsvekten, så lenge adekvat stoffskiftekontroll oppnås. Daglige doser varierer mellom 10 mg/kg og 100 mg/kg.

Mottakelighetstest for kargluminsyre

Det anbefales å teste individuell mottakelighet for kargluminsyre før noen langtidsbehandling initieres. For eksempel:

- Hos et komatøst barn, begynn med en dose på 100 til 250 mg/kg/dag og mål ammoniakkonsentrasjonen i plasma minst før hver administrering. Konsentrasjonen skal bli normal innen få timer etter begynnelsen av Kargluminsyre Waymade-behandlingen.
- Hos en pasient med moderat hyperammonemi, gi en testdose på 100 til 200 mg/kg/dag i 3 dager sammen med konstant proteininntak, og utfør gjentatte målinger av ammoniakkonsentrasjonen i

plasma (før og en time etter måltidet). Juster dosen for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma.

- For isovaleriansyre, metylmalonsyre og propionsyre:

Behandlingen bør starte ved hyperammonemi hos organiske acidemipasienter. Den innledende daglige dosen bør være 100 mg/kg, opp til 250 mg/kg om nødvendig.

Den bør deretter justeres individuelt for å opprettholde normale ammoniakknivåer i plasma (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales ved administrering av Kargluminsyre Waymade til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Dosejustering er nødvendig i henhold til GFR.

- Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30-59 ml/min)
 - den anbefalte startdosen er 50 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag for pasienter med hyperammonemi som skyldes mangel på N-acetylglutamatsyntase eller organisk acidemi.
 - Ved langtidsbruk vil den daglige dosen være i området 5 mg/kg/dag til 50 mg/kg/dag og bør avpasses individuelt for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma.
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR $\leq$ 29 ml/min)
 - den anbefalte startdosen er 15 mg/kg/dag til 40 mg/kg/dag for pasienter med hyperammonemi som skyldes mangel på N-acetylglutamatsyntase eller organisk acidemi.
 - Ved langtidsbruk vil den daglige dosen være i området 2 mg/kg/dag til 20 mg/kg/dag og bør avpasses individuelt for å vedlikeholde normale ammoniakknivåer i plasma.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effektiviteten til kargluminsyre for behandling av pediatriske pasienter (fødsel til 17 år) med akutt eller kronisk hyperammonemi som skyldes mangel på N-acetylglutamatsyntase og akutt hyperammonemi som skyldes isovaleriansyre, propionsyre eller metylmalonsyre har blitt etablert, og basert på disse dataene anses det ikke som nødvendig med dosejusteringer hos nyfødte.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er KUN til oral bruk (svelging eller via en nesesonde, om nødvendig).

På grunnlag av farmakokinetiske data og klinisk erfaring anbefales det å dele den totale daglige dosen i to til fire doser som gis før måltidene eller ernæringsprosedyrene. Deling av tablettene i to tillater de fleste nødvendige doseringer. Av og til kan det også være nyttig å bruke en kvart tablett for å avpasse doseringen som er foreskrevet av legen.

Tablettene skal løses opp i minst 5-10 ml vann og inntas straks eller administreres gjennom en sprøyte (ved et raskt trykk) via nasogastrisk sonde.

Oppløsningen har en litt syrlig smak.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
Amming er kontraindisert ved bruk av kargluminsyre (se pkt. 4.6 og 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Terapeutisk kontroll

Ammoniakk- og aminosyrenivået i plasma skal holdes innenfor normale grenser.

Siden det foreligger svært få opplysninger om sikkerhet for kargluminsyre, anbefales systematisk overvåking av lever-, nyre- og hjertefunksjoner og av hematologiske parametre.

Kontroll med næringstilførsel

Restriksjoner i proteininntaket og arginintilskudd kan være indisert i tilfelle lav toleranse for protein.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosen av Kargluminsyre Waymade må reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2)

Inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder opptil 3 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 0,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer 20 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Kargluminsyre Waymade anses å ha et høyt innhold av natrium. Dette bør spesielt tas i betraktning for pasienter som går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data med hensyn på eksponering for kargluminsyre under graviditet. Dyrestudier har vist minimal utviklingstoksisitet (se pkt. 5.3). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Selv om det ikke er kjent hvorvidt kargluminsyre skilles ut i morsmelk hos mennesker, er det påvist i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Amming er derfor kontraindisert under bruk av kargluminsyre (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ingen humane data om effekten av kargluminsyre på fertilitet er tilgjengelig. Det er ikke sett noen bivirkninger på fertilitet hos hann- eller hunnrotter under behandling med kargluminsyre (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Rapporterte bivirkninger er angitt under, etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

- Bivirkninger ved mangel på N-acetylglutamatsyntase

Undersøkelser	<i>Mindre vanlige: økte transaminaser</i>
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige: økt svette Ikke kjent: utslett</i>

- Bivirkninger ved organisk acidemi

Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> bradykardi
Gastrointestinale sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> diaré, oppkast
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Mindre vanlige:</i> pyreksi
Hud- og underhudssykdommer	<i>Ikke kjent:</i> utslett

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Hos en pasient som ble behandlet med kargluminsyre, hvor dosen ble økt opp til 750 mg/kg/dag, oppstod forgiftningssymptomer som kan betegnes som en sympatikomimetisk reaksjon: takykardi, sterk svetting, økt bronkiesekresjon, økt kroppstemperatur og rastløshet. Disse symptomene avtok da dosen ble redusert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Aminosyrer og derivater, ATC-kode: A16A A05

Virkningsmekanisme

Kargluminsyre har en struktur som kan sammenlignes med N-acetylglutamat, som er den naturlige forekommende aktivator av karbamoylfosfatsyntetase, det første enzymet i ureasyklusen.

In vitro-undersøkelser har påvist at kargluminsyre aktiverer karbamoylfosfatsyntetase i leveren. Til tross for at karbamoylfosfatsyntetase har lavere affinitet for kargluminsyre enn for N-acetylglutamat, har *in vivo*-undersøkelser med rotter vist at kargluminsyre stimulerer karbamoylfosfatsyntetase, og at den er mye mer effektiv enn N-acetylglutamat når det gjelder å beskytte mot ammoniakkforgiftning. Dette kan forklares ved hjelp av følgende observasjoner:

- i) Den mitokondrielle membranen er mer gjennomtrengelig for kargluminsyre enn for N-acetylglutamat.
- ii) Kargluminsyre er mer motstandsdyktig enn N-acetylglutamat overfor hydrolyse av aminoacylase som befinner seg i cytosol.

Farmakodynamiske effekter

Andre studier har blitt utført med rotter under forskjellige eksperimentforhold som fører til økt ammoniakkforekomst (sult, proteinfri eller proteinrik diett). Det viste seg at kargluminsyre reduserte ammoniakknivået i blodet og økte ureanivået i blod og urin, mens innholdet av karbamoylfosfatsyntetase-aktivatorer i leveren økte betydelig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos pasienter med mangel på N-acetylglutamatsyntase, viste det seg at kargluminsyre førte til en hurtig normalisering av ammoniakknivåer i plasma, som regel i løpet av 24 timer. Når behandlingen ble iverksatt før noen permanent hjerneskade, viste pasientene normal vekst og psykomotorisk utvikling.

Hos pasienter med organisk acidemi (nyfødte og ikke-nyfødte), induserte behandlingen med kargluminsyre en rask senkning i ammoniakknivåene i plasma, noe som dermed reduserte risikoen for nevrologiske komplikasjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kargluminsyre er studert hos friske, frivillige menn ved å bruke både radiomerket og ikke-radiomerket legemiddel.

Absorpsjon

Det estimeres at omtrent 30 % av kargluminsyre absorberes etter en enkeltdose på 100 mg/kg kroppsvekt. Ved dette dosenivået ble det oppnådd en maksimalkonsentrasjon på 2,6 mikrog/ml (median; spredning: 1,8-4,8) etter 3 timer (median; spredning: 2-4) hos 12 frivillige som fikk kargluminsyre tabletter.

Distribusjon

Plasmaeliminasjonskurven for kargluminsyre er tofasert med en rask fase i løpet av de første 12 timene etter administrering etterfulgt av en langsom fase (terminal halveringstid på opptil 28 timer). Diffusjon inn i erytrocyttene forekommer ikke. Proteinbinding er ikke bestemt.

Biotransformasjon

En del av kargluminsyre metaboliseres. Det er antydnet at bakteriefloraen i tarmen kan bidra til innledningen av degraderingsprosessen, avhengig av dens aktivitet, og på den måten føre til varierende grad av metabolisme av molekylet. En metabolitt som er identifisert i fæces er glutaminsyre. Metabolitter detekteres i plasma med en maksimalkonsentrasjon etter 36-48 timer og med en svært langsom reduksjon (halveringstid rundt 100 timer). Sluttproduktet av kargluminsyre-metabolismen er karbondioksid som utskilles via lungene.

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose på 100 mg/kg kroppsvekt ble 9 % av dosen utskilt uendret i urinen og opptil 60 % i fæces.

Plasmanivåer av kargluminsyre ble målt hos pasienter i alle aldersgrupper, fra nyfødte barn til tenåringer, som ble behandlet med forskjellige daglige doser (7–122 mg/kg/dag). Verdienes variasjonsbredde stemte overens med den som ble målt hos friske voksne, selv hos nyfødte barn. Uansett dagsdose avtok verdiene langsomt i løpet av 15 timer til nivåer omkring 100 ng/ml.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til kargluminsyre hos personer med nedsatt nyrefunksjon ble sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon etter oral administrering av en enkeltdose kargluminsyre 40 mg/kg eller 80 mg/kg. C_{maks} og AUC_{0-T} av kargluminsyre er oppsummert i tabellen nedenfor. Det geometriske gjennomsnittsforholdet (90 % KI) av AUC_{0-T} hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med likestilte kontrollpersoner med normal nyrefunksjon var henholdsvis ca. 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) og 6,9 (4,79; 9,96). Nyre-clearance (CL_r) ble redusert med 0,79; 0,53 og 0,15 ganger hos personer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Det anses at farmakokinetiske endringer av kargluminsyre ledsaget av nedsatt nyrefunksjon er klinisk relevant, og dosejustering vil være nødvendig hos personer med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon [se Dosering og administrasjonsmåte (pkt. 4.2)].

Gjennomsnittlig ($\pm$ standardavvik) C_{maks} og AUC_{0-T} av kargluminsyre etter oral administrasjon av en enkeltdose av kargluminsyre 80 mg/kg eller 40 mg/kg hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og likestilte kontrollpersoner med normal nyrefunksjon

Farmakokinetiske parametere	Normal funksjon (Ia) N=8	Lett nedsatt funksjon N=7	Moderat nedsatt funksjon N=6	Normal funksjon (Ib) N=8	Alvorlig nedsatt funksjon N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	

C _{maks} (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 [*] t/ml)	28 312,7 (6204,1)	53 559,3 (20267,2)	80 543,3 (22587,6)	20 212,0 (6185,7)	14 4924,6 (65576,0)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske sikkerhetsstudier har vist at når kargluminsyre ble gitt i orale doser på 250, 500, 1000 mg/kg, hadde det ingen statistisk signifikant effekt på åndedrett, sentralnervesystem og kardiovaskulært system.

Kargluminsyre viste ingen betydelig mutagen aktivitet i et stort antall gentoksisitetstester utført *in vitro* (Ames prøve, human lymfocytmetafaseanalyse) og *in vivo* (mikronukleustest hos rotte).

Engangsdoser av kargluminsyre på opptil 2800 mg/kg oralt og 239 mg/kg intravenøst, medførte ikke økt dødelighet eller unormale kliniske tegn hos voksne rotter. Hos nyfødte rotter som fikk kargluminsyre daglig oralt i 18 dager samt hos unge rotter som fikk kargluminsyre daglig i 26 uker, ble den såkalte No Observed Effect Level (NOEL) fastslått til 500 mg/kg/dag og den såkalte No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ble fastslått til 1000 mg/kg/dag.

Det er ikke observert bivirkninger med hensyn på fertilitet hos hanner eller hunner. Hos rotte og kanin ble det ikke observert embryotoksisitet, føtotoksisitet eller teratogenisitet ved maternale toksiske doser hvilket ga henholdsvis 50 og 7 ganger så stor eksponering hos rotte og kanin som hos mennesker.

Kargluminsyre utskilles i melk hos diegivende rotter, og selv om utviklingsparametrene ikke ble påvirket, var det noen effekter på kroppsvekt / økning i kroppsvekt hos avkom fra diegivende rotter som ble behandlet med 500 mg/kg/dag. Det var også høyere mortalitet hos avkom fra rotter som ble behandlet med 2000 mg/kg/dag, en dose som forårsaket toksisitet for mordyret.

Maternal systemisk eksponering hos rotte etter 500 og 2000 mg/kg/dag var henholdsvis 25 og 70 ganger høyere enn forventet eksponering hos mennesker.

Det er ikke foretatt noen studie av karsinogenitet med kargluminsyre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

cellulose, mikrokrySTALLINSK
krysskarmellosenatrium
natriumlaurylsulfat
silika, kolloidal vannfri
natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Boks

3 år

Etter åpning av beholder: 1 måned

Blister

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boks

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Etter åpning av tablettbeholder: Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Blister

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks

5, 15 eller 60 tabletter i en beholder av polyetylen med høy tetthet med et barnesikkert polypropylenlokk med en foring og et tørremiddel.

Blister

5, 15 eller 60 tabletter i en Alu/Alu blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88
1101 CM Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

23-15312

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

11.11.2024