

 5. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cargluminsyre "Waymade", dispergible tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33362

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cargluminsyre "Waymade"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 200 mg cargluminsyre.

Hjælpestof(r) med kendt effekt

Hver tablet indeholder op til 3 mg natrium (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Dispergible tabletter

Tabletten er en hvid til råhvid, aflang dispergibel tablet, 18 mm×6 mm, med tre delekærve på begge sider og indgraverede 'N'er på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cargluminsyre "Waymade" er indiceret til behandling af:

* Hyperammonæmi på grund af primær N-acetylglutamatsyntasemangel.
* Hyperammonæmi på grund af isovalerianeacidæmi.
* Hyperammonæmi på grund af methylmalonacidæmi.
* Hyperammonæmi på grund af propionacidæmi.

**4.2 Dosering og administration**

Cargluminsyre "Waymade" skal initieres under overvågning af en læge med erfaring i behandling af metaboliske sygdomme.

Dosering

* N-acetylglutamatsyntasemangel:

Baseret på klinisk erfaring kan behandlingen begynde så tidligt som første levedag.

Den indledende daglige dosis bør være 100 mg/kg, op til 250 mg/kg, om nødvendigt.

Den bør derefter justeres individuelt med henblik på at opretholde normale ammoniak plasmaniveauer (se pkt. 4.4).

I det lange løb behøver det ikke at være nødvendigt at øge dosis i henhold til legemsvægt, så længe tilstrækkelig metabolisk kontrol opnås; daglige dosisområde fra 10 mg/kg til 100 mg/kg.

*Cargluminsyre-responstest*

Det anbefales at teste individuelt respons på cargluminsyre, inden der indledes længevarende behandling. Som for eksempel:

* Hos et komatøst barn startes med en dosis på 100 til 250 mg/kg/dag og ammoniak plasmakoncentration måles i det mindste før hver indgivelse; den skulle normaliseres indenfor et par timer efter start med Cargluminsyre "Waymade".
* Hos en patient med moderat hyperammonæmi gives en testdosis på 100 til 200 mg/kg/dag i 3 dage med en konstant proteinindtagelse og udførelse af gentagne bestemmelser af ammoniak plasmakoncentration (før og 1 time efter et måltid). Justér dosis for at kunne opretholde normale ammoniak plasmaniveauer.
* Isovaleriansyreæmi, methylmalonsyreæmi og propionacidæmi:

Behandlingen skal starte ved hyperammonæmi hos patienter med organisk acidæmi. Den initiale daglige dosis skal være 100 mg/kg, op til 250 mg/kg hvis nødvendigt.

Dosis skal dernæst justeres individuelt for at opretholde normale plasmaniveauer af ammoniak (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion:*

Forsigtighed tilrådes ved administration af Cargluminsyre "Waymade" til patienter med nedsat nyrefunktion.

Dosisjustering er nødvendig i henhold til GFR.

* Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min)
* Den anbefalede startdosis er 50 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag for patienter med hyperammonæmi på grund af NAGS-mangel eller organisk acidæmi
* Ved langtidsbrug vil den daglige dosis være i området fra 5 mg/kg/dag til 50 mg/kg/dag og bør justeres individuelt for at opretholde normale ammoniak plasmaniveauer
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR ≤ 29 ml/min)
* Den anbefalede startdosis er 15 mg/kg/dag til 40 mg/kg/dag for patienter med hyperammonæmi på grund af NAGS-mangel eller organisk acidæmi
* Ved langtidsbrug vil den daglige dosis være i området fra 2 mg/kg/dag til 20 mg/kg/dag og bør justeres individuelt for at opretholde normale ammoniak plasmaniveauer.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effektiviteten af cargluminsyre til behandling af pædiatriske patienter (fra fødsel til 17 år) med akut eller kronisk hyperammonæmi på grund af NAGS-mangel og akut hyperammonæmi på grund af IVA, PA eller MMA er blevet fastslået, og baseret på disse data. Dosisjusteringer hos nyfødte skønnes ikke nødvendige.

Administration

Dette lægemiddel er KUN til oral anvendelse (indtagelse eller via nasogastrisk sonde vha. en sprøjte, hvis det er nødvendigt).

Baseret på farmakokinetiske data og klinisk erfaring anbefales det, at opdele den totale daglige dosis i to til fire doser, der gives inden måltider eller madning. Opdeling af tabletterne i halve muliggør de fleste af de påkrævede doseringsjusteringer. En gang imellem kan brugen af kvarte tabletter også være anvendelig for at justere doseringen, ordineret af lægen.

Tabletterne skal dispergeres i et minimum af 5-10 ml vand og straks indtages eller gives ved et hurtigt tryk gennem en sprøjte via en nasogastrisk tube.

Suspensionen har en let syrlig smag.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning under brug af cargluminsyre er kontraindiceret (se pkt. 4.6 og 5.3).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Terapeutisk monitorering

Plasmaniveauer af ammoniak og aminosyrer bør opretholdes indenfor de normale grænser. Da der foreligger meget få data om sikkerheden ved cargluminsyre, anbefales systematisk overvågning af lever- og nyreparametre, kardielle funktioner og hæmatologiske parametre.

Ernæringsstyring

Proteinrestriktion og tilskud af arginin kan være indiceret i tilfælde af lav proteintolerance.

Dette lægemiddel indeholder op til 3 mg natrium pr. tablet, svarende til 0,15 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag af natrium.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt svarer til 20 % af WHOs anbefalede maksimale daglige indtag af natrium.

Cargluminsyre "Waymade" anses for at have et højt natriumindhold. Dette bør især tages i betragtning for dem på en saltfattig diæt.

Anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion

Dosis af Cargluminsyre "Waymade" skal reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om eksponering for cargluminsyre under graviditet.

Dyreforsøg har påvist minimal udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

Amning

Selvom det ikke vides, om cargluminsyre udskilles i human brystmælk, er stoffet blevet påvist i mælken fra ammende rotter (se pkt. 5.3). Derfor er det kontraindiceret at amme under brug af cargluminsyre (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af cargluminsyre på fertiliteten. Hos rotter er der ikke blevet observeret nogle bivirkninger på den mandlige- eller kvindelige fertilitet med cargluminsyre behandling (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De rapporterede bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10) ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

* Bivirkninger ved N-acetylglutamatsyntasemangel

|  |  |
| --- | --- |
| Undersøgelser | *Ikke almindelig*: forhøjede aminotransferaser |
| Hud og subkutane væv | *Almindelig*: øget svedtendens*Ikke kendt:* udslæt |

* Bivirkninger ved organisk acidæmi

|  |  |
| --- | --- |
| Hjerte | *Ikke almindelig*: bradykardi |
| Mave-tarm-kanalen | *Ikke almindelig:* diarré, opkastning |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | *Ikke almindelig:* pyreksi |
| Hud og subkutane væv | *Ikke kendt:* udslæt |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Hos en patient behandlet med cargluminsyre, hvor dosis blev øget op til 750 mg/kg/dag, forekom der forgiftningssymptomer, som kan karakteriseres som en sympatomimetisk reaktion: Tachycardi, kraftig sveden, øget bronchial sekretion, øget legemstemperatur og hvileløshed. Disse symptomer fortog sig, da først dosis blev sat ned.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Aminosyrer og derivater, ATC-kode: A16AA05.

Virkningsmekanisme

Cargluminsyre er en strukturel analog til N-acetylglutamat, som er den naturligt forekommende aktivator af carbamoylfosfatsyntetase, det første enzym i ureacyklussen. Cargluminsyre har vist sig *in vitro* at aktivere leverens carbamoylfosfatsyntetase. På trods af en lavere affinitet for carbamoylfosfatasesyntetase overfor cargluminsyre end overfor N-acetylglutamat, har cargluminsyre *in vivo* vist sig at stimulere carbamoylfosfatasesyntetase og at være langt mere effektiv end N-acetylglutamat til at beskytte mod ammoniak­forgiftning hos rotter. Dette kunne forklares ved følgende iagttagelser:

1. Mitochondriemembranen gennemtrænges lettere af cargluminsyre end af N-acetylglutamat
2. Cargluminsyre er mere resistent end N-acetylglutamat overfor hydrolyse med aminoacylase til stede i cytosolen.

Farmakodynamisk virkning

Andre undersøgelser er blevet gennemført på rotter under forskellige eksperimentelle tilstande, ledende til øget tilgængelighed af ammoniak (sulttilstand, proteinfri eller højprotein kost). Cargluminsyre viste sig at nedsætte ammoniakniveauerne i blodet og øge ureaniveauerne i blod og urin, medens leverens indhold af carbamoylfosfatsyntetase­aktivatorer var signifikant øgede.

Klinisk virkning og sikkerhed

Hos patienter med N-acetylglutamatsyntase mangel, viste cargluminsyre sig at inducere en hurtig normalisering af plasma ammoniakniveauer, sædvanligvis indenfor 24 timer. Når behandlingen blev igangsat inden nogen permanent hjerneskade, udviste patienterne normal vækst og psykomotorisk udvikling.

Hos patienter med organisk acidæmi (nyfødte og ikke-nyfødte) inducerede behandling med cargluminsyre en hurtig reduktion af plasmaniveauet af ammoniak, hvilket reducerer risikoen for neurologiske komplikationer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Cargluminsyres farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske, mandlige frivillige ved anvendelse af både radioaktivt mærket og umærket stof.

Absorption

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg/kg kropsvægt estimeres det, at omtrent 30 % af cargluminsyre absorberes. Ved dette dosisniveau, givet som cargluminsyre tabletter til 12 frivillige, blev der opnået maksimale plasmakoncentrationer på 2,6 µg/ml (median; værdier mellem 1,8 og 4,8) efter 3 timer (median; værdier mellem 2 og 4).

Fordeling

Plasmaeliminationskurven for cargluminsyre er bifasisk med en hurtig fase over de første 12 timer efter administrering efterfulgt af en langsom fase (terminal halveringstid op til 28 timer). Diffusion ind i erythrocytter forekommer ikke. Proteinbinding er ikke fastlagt.

Biotransformation

En del af cargluminsyre metaboliseres. Det er antydet, at afhængig af aktiviteten kan den intestinale bakterielle flora bidrage til initieringen af nedbrydningsprocessen, hvilket medfører en variabel grad af metabolisme af molekylet. Glutaminsyre er en metabolit, der er identificeret i fæces. Metabolitter kan måles i plasma i maksimale niveauer efter 36-48 timer og med en meget langsom nedbrydning (halveringstid omkring 100 timer).

Slutproduktet af cargluminsyremetabolisme er carbondioxid, som elimineres gennem lungerne.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg/kg kropsvægt udskilles 9 % af dosen uomdannet i urinen og op til 60 % i fæces.

Plasmaniveauer af cargluminsyre blev målt hos patienter i alle aldersgrupper, fra nyfødte spædbørn til halvvoksne, behandlet med forskellige daglige doser (7 – 122 mg/kg/dag). Deres område var konsistent med dem, der blev målt hos raske voksne, selv hos nyfødte spædbørn. Uanset den daglige dosis gik de langsomt ned i løbet af 15 timer til niveauer omkring 100 ng/ml.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunkton*

Farmakokinetikken af cargluminsyre hos personer med nedsat nyrefunktion blev sammenlignet med personer med normal nyrefunktion efter oral administration af en enkelt dosis cargluminsyre 40 mg/kg eller 80 mg/kg. Cmax og AUC0-T for cargluminsyre er opsummeret i nedenstående tabel. Det geometriske middelforhold (90 % CI) af AUC0-T hos personer med let, moderat og svær nyreinsufficiens i forhold til dem hos deres matchede kontrolpersoner med normal nyrefunktion var ca. 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) hhv. 6,9 (4,79, 9,96). Renal clearance (CLr) faldt med 0,79-, 0,53- og 0,15 gange hos henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Det vurderes, at farmakokinetiske ændringer af cargluminsyre ledsaget af nedsat nyrefunktion er klinisk relevante, og dosisjustering af dosis vil være berettiget hos personer med moderat og svært nedsat nyrefunktion [se Dosering og indgivelsesmåde (4.2)].

**Gennemsnitlig (± SD) Cmax og AUC0-T for cargluminsyre efter en enkelt oral dosis administration af cargluminsyre 80 mg/kg eller 40 mg/kg hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og matchede kontrolpersoner med normal nyrefunktion**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PK parametre** | **Normal funktion (la) N=8** | **Let nedsatN=7** | **Moderat nedsatN=6** | **Normal funktion (lb) N=8** | **Svært nedsatN=6** |
| 80 mg/kg | 40 mg/kg |
| Cmax (ng/ml) | 2982,9 (552,1) | 5056,1 (2074,7) | 6018,8 (2041,0) | 1890,4 (900,6) | 8841,8 (4307,3) |
| AUC0-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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sikkerhedsmæssige farmakologiske undersøgelser har vist, at cargluminsyre administreret oralt i doser på 250, 500, 1000 mg/kg ikke havde nogen statistisk signifikant virkning på respiration, centralnervesystem og kardiovaskulære system.

Cargluminsyre viste ingen signifikant mutagen aktivitet i et batteri af genotoksiske tests udført *in vitro* (Ames test, human lymfocyt metafase analyse) og *in vivo* (mikronucleustest på rotter).

Enkeltdosis af cargluminsyre op til 2800 mg/kg oralt og 239 mg/kg intravenøst inducerede ikke nogen mortalitet eller abnorme kliniske tegn hos voksne rotter. Hos nyfødte rotter, der fik daglig cargluminsyre ved oral gavage i 18 dage såvel som hos unge rotter, der fik daglig cargluminsyre i 26 uger, blev der fastlagt en No Observed Effect Level (NOEL) ved 500 mg/kg/dag og en No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) blev fastlagt ved 1000 mg/kg/dag.

Der er ikke observeret nogen bivirkninger på den mandlige eller den kvindelige fertilitet. Hos rotter og kaniner var der ingen tegn på embryotoksicitet, føtotoksicitet eller teratogenicitet ved op til modertoksiske doser, der for rotter gav halvtreds ganges eksponering sammenlignet med humane doser og syv gange for kaniner. Cargluminsyre udskilles i mælken hos ammende rotter, og selvom udviklingsparametre var upåvirkede, var der somme tider en effekt på kropsvægt/forøgelse af kropsvægt hos unger, der diede ved mødre behandlet med 500 mg/kg/dag og en højere mortalitet hos unger af mødre behandlet med 2000 mg/kg/dag, en modertoksisk dosis. Den systemiske eksponering hos mødrene efter 500 og 2000 mg/kg/dag var 25 og 70 gange den forventede humane eksponering.

Der er ikke foretaget nogen carcinogenicitetsundersøgelse med cargluminsyre.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmelosenatrium

Natriumlaurilsulfat

Silica, kolloid vandfri

Natriumstearylfumarat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Beholderen

3 år.

Efter den første åbning af tabletbeholderen: 1 måned.

Blister

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Beholderen

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Efter den første åbning af tabletbeholderen: Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Blister

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholderen

En højdensitets polyethylenbeholder med en børnesikret polypropylenhætte med en foring og en tørremiddelenhed.

Pakningsstørrelser: 5, 15 og 60 tabletter.

Alu/Alu-blister

Pakningsstørrelser: 5, 15 og 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88

1101 CM Amsterdam

Holland

**Repræsentant**

Waymade PLC

Sovereign House, Miles Gray Road

SS14 3FR Basildon, Essex

Storbritannien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69184

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. november 2024