

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carglumic acid Waymade 200 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg kyseliny karglumové.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje až 3 mg sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta

Tablety jsou bílé až téměř bílé, podlouhlé dispergovatelné tablety, 18 mm x 6 mm, se třemi rýhami na obou stranách a vyrytým „N“ na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Carglumic acid Waymade 200 mg dispergovatelné tablety je indikován k léčbě

- hyperamonemie způsobené primárním deficitem syntázy N-acetylglutamátu
- hyperamonemie způsobené izovalerovou acidemií
- hyperamonemie způsobené methylmalonovou acidemií
- hyperamonemie způsobené propionovou acidemií

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Carglumic acid Waymade 200 dispergovatelné tablety má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou metabolických poruch.

Dávkování:

- K léčbě deficitu syntázy N-acetylglutamátu

Podle klinických zkušeností může být léčba zahájena již první den života.

Úvodní denní dávka je 100 mg/kg, která může být v případě potřeby zvýšena až na 250 mg/kg.

Dále se dávka upravuje individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku (viz bod 4.4).

Při dlouhodobé léčbě není po dosažení přiměřené metabolické kontroly zapotřebí zvyšovat dávku podle tělesné hmotnosti. Denní dávky se pohybují v rozmezí od 10 mg/kg do 100 mg/kg.

Test reakce na léčbu kyselinou karglumovou

Před zahájením dlouhodobé léčby se doporučuje otestovat individuální odpověď na kyselinu karglumovou. Např:

- u komatózního dítěte při zahajovací dávce od 100 do 250 mg/kg/den a při měření koncentrací amoniaku v plazmě minimálně před každým podáním léku, se mají koncentrace amoniaku znormalizovat během několika hodin po zahájení léčby přípravkem Carglumic acid Waymade 200 mg dispergovatelné tablety.

- u pacienta se středně těžkou hyperamonémií se podává 3 dny testovací dávka od 100 do 200 mg/kg/den při konstantním příjmu bílkovin a provádějí se opakovaná stanovení koncentrace amoniaku v plazmě (před jídlem a za 1 hodinu po jídle). Dávka se upraví tak, aby byly udrženy normální plazmatické hladiny amoniaku.

- K léčbě izovalerové acidemie, metylmalonové acidemie a propionové acidemie: Léčba u pacientů s organickou acidémií má být zahájena ihned po diagnóze hyperamonemie. Úvodní denní dávka je 100 mg/kg, která může být v případě potřeby zvýšena až na 250 mg/kg. Dále se dávka upravuje individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin:

Při podávání přípravku Carglumic acid Waymade pacientům s poruchou funkce ledvin je třeba postupovat opatrně.

Vyžaduje se úprava dávkování podle glomerulární filtrace (GFR).

- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30-59 ml/min):
 - doporučená úvodní dávka je 50 mg/kg/den až 125 mg/kg/den pro pacienty s přítomnou hyperamonémií v důsledku deficitu syntézy N-acetylglutamátu (NAGS) nebo organické acidémie;
 - při dlouhodobém používání bude denní dávka v rozsahu 5 mg/kg/den až 50 mg/kg/den a upravuje se individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku.
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≤ 29 ml/min):
 - doporučená úvodní dávka je 15 mg/kg/den až 40 mg/kg/den pro pacienty s přítomnou hyperamonémií v důsledku deficitu NAGS nebo organické acidémie;
 - při dlouhodobém používání bude denní dávka v rozsahu 2 mg/kg/den až 20 mg/kg/den a upravuje se individuálně s cílem udržet normální plazmatické hladiny amoniaku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku s kyselinou karglumovou při léčbě pediatrických pacientů (od narození do 17 let) s akutní nebo chronickou hyperamonémií v důsledku deficitu NAGS a s akutní hyperamonémií způsobenou IVA, PA nebo MMA byly stanoveny a na základě těchto údajů nejsou úpravy dávkování u novorozenců považovány za nezbytné.

Způsob podání:

Tento přípravek je určen POUZE k perorálnímu podání (požije se nebo je-li to třeba, podá se nasogastrickou sondou za použití stříkačky).

Na základě farmakokinetických údajů a klinických zkušeností se doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do dvou až čtyř dávek, které se podávají před jídlem nebo krmením. Většinu úprav dávkování umožní rozdělení tablet na poloviny. Příležitostně, k úpravě dávkování podle předpisu lékaře, se mohou tablety rovněž čtvrtit.

Tablety se musí rozpustit v minimálním objemu 5 – 10 ml vody a ihned vypít nebo se podávají stříkačkou rychlým vstříknutím do nazogastrické sondy.

Suspenze má lehce nakyslou chuť.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení během léčby kyselinou karglumovou je kontraindikováno (viz body 4.6 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování léčby

Plazmatické hladiny amoniaku a aminokyselin se mají udržovat v normálním rozmezí. Protože o bezpečnosti kyseliny karglumové je k dispozici pouze velmi málo údajů, doporučuje se systematické sledování jaterních, ledvinných a srdečních funkcí a hematologických parametrů.

Výživová opatření

V případě malé tolerance bílkovin může být indikováno omezení bílkovin a doplňování argininu.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se musí dávka přípravku Carglumic acid Waymade snížit (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje až 3 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 0,15 % maximálního denního příjmu sodíku doporučeného WHO.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 20 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku WHO.

Carglumic acid Waymade 200 mg dispergovatelné tablety jsou považovány za tablety s vysokým obsahem sodíku. To je třeba vzít v úvahu zejména u osob na dietě s nízkým obsahem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly prováděny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U kyseliny karglumové nejsou k dispozici žádné klinické údaje o jejím podávání během těhotenství. Ve studiích na zvířatech byla zjištěna minimální vývojová toxicita (viz bod 5.3). Při předepisování přípravku těhotným ženám je nutná opatrnost.

Kojení

I když není známo, zda se kyselina karglumová vylučuje do lidského mateřského mléka, bylo prokázáno, že se vyskytuje v mléce laktujících potkanů (viz bod 5.3). Proto je kojení při užívání kyseliny karglumové kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku kyseliny karglumové na fertilitu u člověka. U potkanů nebyly při léčbě kyselinou karglumovou pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Hlášené nežádoucí účinky jsou vyjmenované níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$)

až <1/100), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

- Nežádoucí účinky při léčbě deficitu syntázy N-acetylglutamátu

Vyšetření	<i>Méně časté:</i> zvýšené aminotransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> zvýšené pocení <i>Není známo:</i> vyrážka

- Nežádoucí účinky při léčbě organické acidemie

Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i> bradykardie
Gastrointestinální poruchy	<i>Méně časté:</i> průjem, zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě podání	<i>Není známo:</i> pyrexie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Méně časté:</i> vyrážka

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

U jednoho pacienta léčeného kyselinou karglumovou, u kterého byla dávka zvyšována až na 750 mg/kg/den se objevily projevy intoxikace, které mohou být charakterizovány jako sympatomimetická reakce: tachykardie, profuzní pocení, zvýšená bronchiální sekrece, zvýšená tělesná teplota a neklid. Tyto symptomy odezněly po snížení dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Aminokyseliny a jejich deriváty; ATC kód: A16AA05

Mechanismus účinku

Kyselina karglumová je strukturální analog N-acetylglutamátu, což je přirozeně se vyskytující aktivátor karbamoylfosfátsyntetázy, prvního enzymu cyklu močoviny.

V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že kyselina karglumová aktivuje jaterní karbamoylfosfátsyntetázu. Přes nižší afinitu karbamoylfosfátsyntetázy ke kyselině karglumové než k N-acetylglutamátu bylo prokázáno, že kyselina karglumová stimuluje *in vivo* karbamoylfosfátsyntetázu a u potkanů je mnohem účinnější než N-acetylglutamát při zabránění intoxikace amoniakem. Tento jev lze vysvětlit následujícími pozorováními:

- i) mitochondriální membrána je snadněji permeabilní pro kyselinu karglumovou než pro N-acetylglutamát
- ii) kyselina karglumová je na hydrolýzu aminoacylázou přítomnou v cytosolu rezistentnější než N-acetylglutamát.

Farmakodynamické účinky

U potkanů byly provedeny další studie za rozdílných experimentálních podmínek, které vedly ke zvýšené dostupnosti amoniaku (hladovění, potrava bez bílkovin nebo potrava s vysokým obsahem bílkovin). Bylo prokázáno, že kyselina karglumová snižuje hladiny amoniaku v krvi a zvyšuje hladiny močoviny v krvi a moči, přičemž obsah aktivátorů karbamoylfosfátsyntetázy v játrech byl významně zvýšen.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s deficitem syntázy N-acetylglutamátu bylo prokázáno, že kyselina karglumová indukuje rychlou normalizaci plazmatických hladin amoniaku, obvykle během 24 hodin. Pokud byla léčba zahájena před trvalým poškozením mozku, pacienti vykazovali normální růst a psychomotorický vývoj.

U pacientů s organickou acidemií (u novorozenců i starších) vyvolala léčba kyselinou karglumovou rychlý poklesu plazmatických hladin amoniaku, čímž se snížilo riziko neurologických komplikací.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kyseliny karglumové byla studována u zdravých mužských dobrovolníků pomocí radioaktivně značeného i neznačeného přípravku.

Absorpce

Odhaduje se, že po jednorázové perorální dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti se absorbuje přibližně 30 % kyseliny karglumové. U 12 dobrovolníků, kteří dostávali kyselinu karglumovou v těchto dávkách, dosahovaly plazmatické koncentrace vrcholové hodnoty 2,6 µg/ml (medián; rozsah 1,8 – 4,8) po 3 hodinách (medián; rozsah 2 – 4).

Distribuce

Plazmatická eliminační křivka kyseliny karglumové je bifázická s rychlou fází v prvních 12 hodinách po podání. Po této fázi následuje pomalá fáze (terminální poločas až 28 hodin). Difuze do erytrocytů neexistuje. Vazba na bílkoviny nebyla stanovena.

Metabolismus

Část kyseliny karglumové je metabolizována. Předpokládá se, že v závislosti na své aktivitě se může střevní bakteriální flóra podílet na zahájení degradačního procesu, což vede ke kolísavému rozsahu metabolismu molekuly. Jeden z metabolitů, který byl identifikován ve stolici, je kyselina glutamová. Metabolity jsou detekovatelné v plazmě s vrcholem za 36 – 48 hodin a velmi pomalým poklesem (poločas kolem 100 hodin).

Konečný produkt metabolismu kyseliny karglumové je oxid uhličitý, který se vylučuje plicemi.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti se 9 % dávky vylučuje nezměněně močí a až 60 % stolicí.

Plazmatické hladiny kyseliny karglumové byly měřeny u pacientů všech kategorií, od novorozenců až po dospívající, léčenými různými denními dávkami (7 – 122 mg/kg/den). Jejich rozptyl byl v souladu s hladinami naměřenými u zdravých dospělých osob, a to i u novorozenců. Při všech denních dávkách docházelo k pomalému poklesu plazmatických hladin během 15 hodin na hladinu kolem 100 ng/ml.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika (FK) kyseliny karglumové u subjektů s poruchou funkce ledvin byla porovnána se subjekty s normální funkcí ledvin po perorálním podání jedné dávky kyseliny karglumové 40 mg/kg nebo 80 mg/kg. C_{max} a AUC_{0-T} kyseliny karglumové jsou shrnuty v tabulce níže. Poměry geometrických průměrů (90% CI) AUC_{0-T} u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin vzhledem k poměrům odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí ledvin byly

přibližně 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) a 6,9 (4,79; 9,96) v daném pořadí. Renální clearance (CL_r) se u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin snížila 0,79násobně, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin 0,53násobně a u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin 0,15násobně v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Usuzuje se, že změny FK kyseliny karglumové doprovázené poruchou funkce ledvin jsou klinicky relevantní a u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je oprávněná úprava dávky [viz Dávkování a způsob podání (4.2)].

Průměrná (± SD) C_{max} a AUC_{0-T} kyseliny karglumové po podání jedné perorální dávky kyseliny karglumové 80 mg/kg nebo 40 mg/kg u subjektů s poruchou funkce ledvin a odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí ledvin

Parametry FK	Normální funkce (la) N=8	Lehká Porucha N=7	Středně těžká Porucha N=6	Normální funkce (lb) N=8	Těžká Porucha N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C _{max} (ng/ml)	2 982,9 (552,1)	5 056,1 (2 074,7)	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 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie zaměřené na bezpečnost prokázaly, že kyselina karglumová podávaná perorálně v dávkách 250, 500 a 1000 mg/kg neměla významný účinek na respirační, centrální nervový a kardiovaskulární systém.

V sérii testů genotoxicity provedených *in vitro* (Amesův test, analýza metafáze lidských lymfocytů) a *in vivo* (mikronukleární test u potkana) nebyla prokázána žádná významná mutagenní aktivita kyseliny karglumové.

Jednorázové dávky kyseliny karglumové až 2800 mg/kg perorálně a 239 mg/kg intravenózně nevedly k mortalitě nebo patologickým klinickým známkám u dospělých potkanů. U novorozených potkanů, kteří dostávali kyselinu karglumovou perorálně žaludeční sondou denně po dobu 18 dní, byla stanovena hladina žádného pozorovaného účinku (No Observed Effect Level, NOEL) na 500 mg/kg/den, a u mladých potkanů, kteří dostávali kyselinu karglumovou po dobu 26 týdnů, byla stanovena na 1000 mg/kg/den.

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu. U potkanů a králíků nebyl pozorován žádný důkaz embryotoxicity, fetotoxicity nebo teratogenity při podávání dávek až toxických pro matku, které vedly až k 50násobné expozici u potkanů než u člověka a až 7násobné expozici u králíků. Kyselina karglumová se vylučuje do mléka laktujících potkanů. I když nebyly ovlivněny žádné vývojové parametry, byly pozorovány určité změny v tělesné hmotnosti / přírůstku tělesné hmotnosti mláďat kojených samicemi léčenými dávkou 500 mg/kg/den a vyšší mortalita mláďat matek léčených dávkou 2000 mg/kg/den, což je dávka, která způsobovala mateřskou toxicitu. Systémová expozice matek po podávání dávek 500 mg/kg/den byla 25x vyšší a po podávání dávek 2000 mg/kg/den byla 70x vyšší než předpokládaná expozice u člověka.

Studie kancerogenity s kyselinou karglumovou nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvička

3 roky

Po prvním otevření: 1 měsíc

Blistr

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvička

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po prvním otevření lahvičky: Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Blistr

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička

5, 15 nebo 60 tablet v nádobě z vysokohustotního polyethylenu s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem s vložkou a vysoušedlem.

Blistr

5, 15 nebo 60 tablet v Al/Al blistru

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

04/032/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 8. 2024