

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carglumaatzuur Tillomed 200 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg carglumaatzuur.

Elke tablet bevat maximaal 2,19 mg (0,095 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, biconvexe, niet-omhulde tablet met drie breuklijnen aan zowel de boven- als onderkant van de tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Carglumaatzuur Tillomed is geïndiceerd voor gebruik bij

- hyperammoniëmie ten gevolge van primaire N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie.
- hyperammoniëmie ten gevolge van isovaleriaanacidemie.
- hyperammoniëmie ten gevolge van methylmalonzuuracidemie.
- hyperammoniëmie ten gevolge van propionacidemie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De Carglumaatzuur Tillomed behandeling moet toegediend worden onder toezicht van een arts ervaren in het behandelen van metabole aandoeningen.

Dosering:

- Voor N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie:

Gebaseerd op klinisch onderzoek, mag de behandeling vanaf de eerste levensdag worden gestart.

De aanvankelijke dagelijkse dosis moet 100 mg/kg tot 250 mg/kg indien nodig bedragen.

Daarna moet de behandeling individueel aangepast worden om een normaal ammonia plasmagehalte te waarborgen (zie sectie 4.4).

Op lange termijn, is het niet altijd noodzakelijk de dosis te verhogen in functie van het lichaamsgewicht, voor zover er een aangepaste metabole controle wordt bereikt; dagelijkse doses gaan van 10 mg/kg tot 100 mg/kg.

Gevoeligheidstest voor Carglumaatzuur

Het is aanbevolen de individuele gevoeligheid van carglumaatzuur te testen alvorens een langdurige behandeling te beginnen. Bijvoorbeeld,

- Voor een comateus kind, begin met een dosis van 100 tot 250 mg/kg/dag en meet de concentratie van het ammoniaplasm, minstens voor elke toediening; deze moet binnen enkele uren na het toedienen van carginumzuur genormaliseerd zijn.

- Voor een patiënt met matige hyperammonie, geef een testdosis van 100 tot 200 mg/kg/dag gedurende 3 dagen met een constante inname van proteïnen en herhaaldelijke metingen van de concentratie ammoniaplasm (voor en 1 uur na een maaltijd); pas de dosis aan om de gehalten ammoniaplasm normaal te houden.

- Voor isovaleriaanacidemie, methylmalonzuuracidemie en propionacidemie:

Starten met de behandeling bij hyperammonie in patiënten met organische acidemie. De dagelijkse beginsdos is 100 mg/kg, tot maximaal 250 mg/kg indien nodig.

Daarna moet de dosering individueel worden aangepast om normale ammoniaplasmgehalten in stand te houden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is UITSLUITEND bedoeld voor oraal gebruik (inname via de mond of via een nasogastrische sonde, indien nodig met behulp van een injectiespuit).

Gebaseerd op farmacokinetische gegevens en klinische ervaring, is het aanbevolen de totale dagelijkse dosis in twee tot vier dosissen te verdelen en in te nemen voor maaltijden of voedingen. Door de tabletten te breken, verkrijgt men doorgaans de vereiste, aangepaste posologie. Soms kan het gebruik van één vierde van een tablet nuttig zijn om de door de arts voorgeschreven posologie aan te passen.

De tabletten moeten in minimum 5-10 ml water worden opgelost en onmiddellijk worden ingenomen of door een snelle druk met een injectiespuit in het nasogastrisch kanaal worden toegediend.

De suspensie heeft een licht zurige smaak.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van carginumzuur is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.6 en 5.3)

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Therapeutische monitoring

De plasmagehalten van ammonia en aminozuren dienen binnen normale grenzen gehouden te worden.

Aangezien er weinig gegevens inzake de veiligheid van carginumzuur beschikbaar zijn, is een systematische controle van lever-, nier-, hartfuncties en hematologische parameters ten strengste aanbevolen.

Voedingsmanagement

Eiwitarmede voeding en een aanvulling van arginine kunnen aangewezen zijn in geval van lage eiwitolerantie.

Carglumaatzuur Tillomed bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen specifieke interactiestudies werden in dit verband uitgevoerd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn voor carglumaatzuur geen klinische gegevens voorhanden over gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst minimale ontwikkelingstoxiciteit uit (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Hoewel niet bekend is of carglumaatzuur wordt uitgescheiden in borstvoeding, is het aangetroffen in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Daarom is het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van carglumaatzuur gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Gemelde nadelige reacties worden hieronder vermeld, zowel op systeemorgaanklasse als op frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen bij N-acetylglutamaat synthasedeficiëntie

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Huid- onderhuidaandoeningen	Vaak	verhoogde transpiratie
	Niet bekend	huiduitslag
Onderzoeken	Soms	verhoogde transaminasen

Bijwerkingen bij organische acidemie

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Hartaandoeningen	Soms	bradycardie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	diarree, braken

Huid- onderhuidaandoeningen	en	Niet bekend	huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	en	Soms	koorts

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Bij één patiënt, behandeld met carginumaatzuur, waarbij de dosis verhoogd werd tot 750 mg/kg/dag, traden intoxicatiesymptomen op, hetgeen beschouwd kan worden als een sympathicomimetische reactie: tachycardie, overvloedig zweten, verhoogde bronchiale secreties, verhoogde lichaamstemperatuur en rusteloosheid. Deze symptomen verdwenen na een dosisvermindering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Amino-zuren en derivaten;

ATC code: A16AA05.

Werkingsmechanisme

Carginumaatzuur is een analoge structuur van N-acetylglutamaat, welke de natuurlijke activator is van carbamoyl-fosfaat synthetase, het eerste enzym van de ureumcyclus.

Het werd aangetoond dat carginumaatzuur *in vitro* levercarbamoyl-fosfaat synthetase activeert. Ondanks een lagere affiniteit van carbamoyl-fosfaat synthetase voor carginumaatzuur dan voor N-acetylglutamaat, bleek carginumaatzuur *in vivo* toch carbamoyl-fosfaat synthetase te stimuleren en veel efficiënter te zijn dan N-acetylglutamaat voor de bescherming tegen ammonia-intoxicatie bij ratten. Dit kan uitgelegd door de volgende observaties:

- i) Het mitochondrionmembraan is beter doordringbaar voor carginumaatzuur dan voor N-acetylglutamaat.
- ii) Carginumaatzuur is meer bestendig dan N-acetylglutamaat tegen hydrolyse door aminocyclase, aanwezig in de cytosol.

Farmacodynamische effecten:

Andere studies werden op ratten uitgevoerd onder andere experimentele condities waardoor de aanwezigheid van ammonia verhoogd werd (verhoring, proteïnevrij dieet of dieet met hoog proteïnegehalte). Hieruit bleek dat carginumaatzuur de gehalten van bloedammonia deed dalen en de ureumgehalten in het bloed en de urine deed stijgen, terwijl de inhoud van de lever aan carbamoyl-fosfaat synthetase activatoren aanzienlijk steeg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met N-acetylglutamaat synthetasedeficiëntie, bleek dat carginumaatzuur een snelle normalisatie van de plasma ammoniaspiegels met zich meebracht, gewoonlijk in minder dan 24 uur. Als de behandeling begonnen werd vóór een permanente hersenschade, bleken de

patiënten een normale groeicursus en psychomotorische ontwikkeling te hebben. Bij patiënten met organische acidemie (pasgeborenen en niet-pasgeborenen) veroorzaakt de behandeling met carglumaatzuur een snelle daling van het ammoniaplasmagehalte waardoor het risico van neurologische complicaties afnam

5.2. Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van carglumaatzuur werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers die zowel radiogelabeld als niet-gelabeld product hebben gebruikt.

Absorptie

Na een enkele orale dosis van 100 mg/kg lichaamsgewicht wordt naar schatting 30% van het carglumaatzuur geabsorbeerd. Op dat dosisniveau bereikte de plasmaconcentratie de piek op 2,6 µg/ml (mediaan; bereik 1,8-4,8) bij 12 vrijwilligers die carglumaatzuur kregen toegediend na 3 uur (mediaan; bereik 2-4).

Distributie

De plasma-eliminatiecurve van carglumaatzuur is bifasisch met een snelle fase gedurende de eerste 12 uur na toediening gevolgd door een trage fase (terminale halfwaardetijd tot maximaal 28 uur). Diffusie in erythrocyten bestaat niet. Proteïnebinding werd niet bepaald.

Biotransformatie

Een proportie van carglumaatzuur wordt gemetaboliseerd. Er wordt gesuggereerd dat afhankelijk van hun activiteit, de bacteriële darmflora kunnen bijdragen tot het initiëren van het degradatieproces, hetgeen leidt tot een variabele mate van metabolisme van de molecuul. Eén metaboliet die is geïdentificeerd in de faeces is glutaminezuur. Metabolieten zijn te vinden in plasma met een piek na 36-48 uur en een zeer trage afname (halfwaardetijd ongeveer 100 uur).

Het eindproduct van carglumaatzuurmetabolisme is kooldioxide dat wordt geëlimineerd via de longen.

Eliminatie

Na een enkele orale dosis van 100 mg/kg lichaamsgewicht, wordt 9% van de dosis onveranderd uitgescheiden in de urine en maximaal 60% in de faeces.

Plasmagehaltes van carglumaatzuur werden bij patiënten van alle leeftijdscategorieën, gaande van pasgeborenen tot adolescenten, behandeld met verschillende dagelijkse dosissen (7 – 122 mg/kg/dag), gemeten. Hun gehalte was consequent met deze gemeten bij gezonde volwassenen, zelfs bij de groep van de pasgeborenen. Wat ook de dagelijkse dosis was, in 15 uren daalden ze langzaam tot gehalten rond de 100 ng/ml.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische studies inzake veiligheid toonden aan dat carglumaatzuur, oraal toegediend aan dosissen van 250, 500, 1000 mg/kg geen statistisch significant effect hadden op de ademhaling, centraal zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem.

Carglumaatzuur toonde geen significante mutagene activiteit in een batterij genotoxiciteitstesten uitgevoerd *in vitro* (Ames test, menselijke lymfocyt metafase analyse) en *in vivo* (micronucleus test bij de rat).

Een enkele dosis van carglumaatzuur tot 2800 mg/kg oraal en 239 mg/kg intraveneus veroorzaakte geen enkel geval van sterfte of abnormale klinische symptomen bij de volwassen rat. Bij pasgeboren ratten die dagelijks carglumaatzuur door orale sondevoeding gedurende 18 dagen toegediend kregen, zowel als bij jonge ratten die dagelijks carglumaatzuur gedurende 26

weken toegediend kregen, werd het No Observed Effect Level (NOEL) vastgesteld op 500 mg/kg/dag en het No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) op 1000 mg/kg/dag.

Er zijn geen bijwerkingen opgemerkt op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Bij ratten en konijnen zijn geen aanwijzingen gezien van embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniciteit tot maternotoxische doses die leiden tot een blootstelling van vijftig keer in vergelijking met mensen bij ratten en zeven keer bij konijnen. Carglumaatzuur wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten en hoewel de ontwikkelingsparameters niet werden beïnvloed, was er enige invloed op het lichaamsgewicht / de gewichtstoename bij pups die werden gezoogd door vrouwtjes behandeld met 500 mg/kg/dag en een hoger sterftcijfer van pups van vrouwtjes behandeld met 2000 mg/kg/dag, een dosis die maternotoxiciteit veroorzaakte. De systemische blootstellingen van de moeders na 500 en 2000 mg/kg/dag waren vijftientwintig keer en zeventig keer de verwachte menselijke blootstelling.

Studies inzake de carcinogeniteit met carglumaatzuur werden niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijn cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Natriumlaurilsulfaat
Dichloormethaan
Natriumcroscarmellose (E468)
Silica watervrij colloïdaal (E551)
Natriumstearylfumaraat (E485)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Carglumaatzuur Tillomed verkrijgbaar in aluminium blanco folie/PAP/PET als afdek materiaal en aluminium-aluminium blanco/OPA/AL/PVC als vormfolie, geperforeerde eenheidsblisterverpakking met 5, 15 en 60 disperseerbare tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten .

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129043

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2023.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST