

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UCEDANE 200 mg dağılıbilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 200 mg karglumik asit içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dağılıbilir tablet.

Çubuk şeklinde, beyaz, bikonveks ve kırılabilir (her iki tarafında 3 çentikli) ve bir tarafında "L/L/L/L" baskılı tablet

Tablet dört eşit doza bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

UCEDANE;

- N-asetilglutamat sentaz primer yetmezliğine bağlı hiperamonyemi tedavisinde
- izovalerik asidemiye bağlı hiperamonyemi tedavisinde
- metilmalonik asidemiye bağlı hiperamonyemi tedavisinde
- propiyonik asidemiye bağlı hiperamonyemi tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

UCEDANE tedavisi, metabolik rahatsızlıkların tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır.

N-asetilglutamat sentaz yetmezliği için :

Klinik deneyime bağlı olarak, tedavi yaşamın ilk günü kadar erken bir dönemde başlatılabilir. Başlangıçtaki günlük doz 100 mg/kg olmalıdır ve gereken durumlarda tedaviye 250 mg/kg kadar yüksek dozda başlanabilir.

Daha sonra normal amonyak plazma düzeylerini sürdürmek için bireysel olarak ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Uzun dönemde, yeterli metabolik kontrol elde edildiği sürece dozun kiloya göre yükseltilmesi gerekmez; günlük dozlar 10 mg/kg ila 100 mg/kg arasında değişmektedir.

Karglumik asit yanıt testi

Herhangi bir uzun dönem tedaviye başlamadan önce, karglumik aside bireysel yanıtın test edilmesi önerilir. Aşağıda çeşitli örnekler verilmiştir:

- Komadaki bir çocukta, tedaviye günlük 100 ila 250 mg/kg'lık dozla başlayın ve en azından her uygulama öncesinde plazma amonyak konsantrasyonunu ölçün; UCEDANE tedavisine başladıktan sonra birkaç saat içinde normale dönmelidir.
- Orta şiddetli hiperamonyemisi olan bir hastada, protein alımını sabit tutarak 3 gün süreyle günlük 100 ila 200 mg/kg'lık test dozu ile tedaviye başlayın ve tekrarlı plazma amonyak konsantrasyon ölçümleri almaya devam edin (yemeklerden önce ve 1 saat sonra); dozu normal plazma amonyak düzeylerini koruyacak şekilde ayarlayın.

İzovalerik asidemi, metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemi için :

- Tedaviye organik asidemi hastalarında hiperamonyemiye göre başlanmalıdır. Başlangıçtaki günlük doz 100 mg/kg olmalıdır ve gereken durumlarda tedaviye 250 mg/kg kadar yüksek dozda başlanabilir.
- Daha sonra normal amonyak plazma düzeylerini sürdürmek için bireysel olarak ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Bu ilaç YALNIZCA oral kullanıma yöneliktir (yutma veya gerekli olması halinde, bir enjektörle nazogastrik tüp).

Farmakokinetik verilere ve klinik deneyime dayanarak, toplam günlük dozun yemek veya mamadan önce verilecek iki ya da dört sefere bölünmesi önerilir. Tabletlerin ortadan ikiye bölünmesi, gereken birçok pozolojiye göre ayarlama yapılmasına olanak sağlar. Bazen, çeyrek tabletlerin kullanılması, doktor tarafından öngörülen pozolojinin ayarlanması için de faydalı olabilir.

Tabletler en az 5 – 10 mL su içinde dağıtılmalı ve derhal içilmeli veya bir nazogastrik tüp aracılığıyla bir enjektörle hızlı şekilde uygulanmalıdır.

Süspansiyon hafif asitli bir tada sahiptir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /karaciğer yetmezliği:

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

Karglumik asit kullanımı emzirme sırasında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Terapötik izleme

Plazma amonyak ve amino asit düzeyleri normal sınırlar dahilinde tutulmalıdır.

Karglumik asidin güvenliliği ile ilgili çok az veri mevcut olduğundan, karaciğer, böbrek, kalp fonksiyonlarının ve hematolojik parametrelerin sistematik olarak izlenmesi önerilir.

Besin yönetimi

Düşük protein toleransı durumunda protein kısıtlaması ve arginin takviyesi gerekli olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir özel etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresinde etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Karglumik asit için gebelikte maruziyete ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda minimal düzeyde gelişim toksisitesi görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). UCEDANE gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından süphelenilmektedir.

Laktasyon dönemi

Karglumik asidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediği halde, emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Dolayısıyla, karglumik asit kullanımı emzirme sırasında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek veya dişi fertilitesi üzerinde advers etki gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bildirilen advers olaylar, aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir.

Sıklık terimleri aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık derecesi grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında göre sunulmaktadır.

N-asetilglutamat sentaz yetmezliğinde ortaya çıkan istenmeyen etkiler

Deri ve deri altı doku hastalıkları :

Yaygın : Terleme artışı

Bilinmiyor : Döküntü

Araştırmalar

Yaygın olmayan : Transaminazlarda artış

Organik asidemide ortaya çıkan istenmeyen etkiler

Kardiyak hastalıklar :

Yaygın olmayan : Bradikardi

Gastrointestinal hastalıklar :

Yaygın olmayan : İshal, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları :

Bilinmiyor : Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar :

Yaygın olmayan : Pireksi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Karglumik asitle tedavi edilen ve dozun günlük 750 mg/kg'a kadar artırıldığı bir hastada semptomimetik reaksiyon olarak karakterize edilebilecek intoksikasyon belirtileri meydana gelmiştir: taşikardi, aşırı terleme, artan bronşiyal sekresyon, artan vücut sıcaklığı ve yerinde

duramama. Bu semptomlar doz azaltıldığında iyileşmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Amino asitler ve türevleri

ATC kodu: A16AA05.

Etki mekanizması

Karglumik asit, üre döngüsünün ilk enzimi olan karbomil fosfat sentetazın doğal olarak meydana gelen aktivatörü olan N-asetilglutamatin yapısal analogudur.

Karglumik asidin *in vitro* koşullarda karaciğer karbomil fosfat sentetazı aktive ettiği gösterilmiştir. Karbomil fosfat sentetazın N-asetilglutamata kıyasla karglumik aside daha düşük afinite göstermesine rağmen, sıçanlarda karglumik asidin *in vivo* koşullarda karbomil fosfat sentetazı uyardığı ve amonyak intoksikasyonuna karşı korumada N-asetilglutamattan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun nedeni aşağıdaki gözlemlerle açıklanabilir:

- i) Mitokondrial membran, N-asetilglutamata kıyasla karglumik asit için daha geçirgendir
- ii) Karglumik asit, sitozolde bulunan aminoasitlerle hidrolize karşı N-asetilglutamata kıyasla daha fazla dirençlidir.

Farmakodinamik etkiler

Diğer çalışmalar, sıçanlarda artan amonyak düzeylerine yol açan farklı koşullarda (açlık, proteinsiz veya yüksek-proteinli diyet) yapılmıştır. Karglumik asidin, kan amonyak düzeylerini azalttığı ve kan ve idrarda üre düzeylerini artırdığı gösterilirken, karaciğer karbomil fosfat sentetaz aktivatörlerinin düzeyleri anlamlı biçimde artmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

N-asetilglutamat sentaz yetmezliği olan hastalarda, karglumik asidin plazma amonyak düzeylerini genellikle 24 saat içinde hızla normal düzeylere geri getirdiği gösterilmiştir. Tedavi herhangi bir kalıcı beyin hasarından önce başlatıldığında, hastalar normal büyüme ve psikomotor gelişim sergilemektedir. Organik asidemili hastalarda (yeni doğanlar ve yeni doğanlar dışındakiler), karglumik asitle tedavi, amonyak plazma seviyelerinde hızlı bir düşüşe neden olarak nörolojik komplikasyon riskini azaltmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Karglumik asidin farmakokinetiği, hem radyoaktif işaretli hem de işaretsiz ürün kullanılarak sağlıklı erkek gönüllülerde araştırılmıştır.

Emilim

Oral yoldan verilen 100 mg/kg v.a.'lık tekli dozdan sonra, karglumik asidin yaklaşık %30'unun emildiği tahmin edilmektedir. Söz konusu doz düzeyinde karglumik asit tabletleri verilen 12 gönüllüde, 3 saat sonra (medyan; aralık 2 - 4) 2,6 mikrogram/mL'lik (medyan; aralık 1,8 - 4,8) pik düzeyler tespit edilmiştir.

Dağılım

Karglumik asidin plazma eliminasyon eğrisi bifazik olup uygulamadan sonra ilk 12 saat hızlı fazdır ve bunu yavaş faz takip eder (terminal yarı ömür 28 saate kadar sürmektedir). Eritrositlere difüzyon gözlenmemiştir. Proteinlere bağlanma tespit edilmemiştir.

Metabolizma

Karglumik asidin bir bölümü metabolize edilir. Aktivitesine bağlı olarak, intestinal bakteri florası bozunma prosesinin başlatılmasına katkıda bulunabilir ve dolayısıyla, molekülün farklı derecelerde metabolizması ile sonuçlanır. Feçeste tespit edilen metabolitlerden biri glutamik asittir. Plazmada metabolitler tespit edilebilir, 36 – 48'nci saatlerde pik düzeylere ulaşır ve çok yavaş azalır (yarı ömrü yaklaşık 100 saattir).

Karglumik asit metabolizmasının son ürünü akciğerlerle atılan karbon dioksittir.

Eliminasyon

Oral yoldan uygulanan 100 mg/kg v.a.'lık tekli dozun ardından, dozun %9'u idrarda değişmeden atılırken, %60'ına yakın bir bölümü feçesle atılır.

Plazma karglumik asit düzeyleri çeşitli günlük dozlarla (7 -122 mg/kg/gün) tedavi edilen, bebeklerden adolesanlara tüm yaş kategorilerindeki hastalarda ölçülmüştür. Bu aralık, yeni doğan bebekler dahil olmak üzere sağlıklı gönüllülerde ölçülenle uyumludur. Günlük doz ne olursa olsun, 15 saatlik sürede yaklaşık 100 ng/mL seviyesine yavaş şekilde azalmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yapılan güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, oral yoldan 250, 500, 1000 mg/kg doz düzeylerinde uygulanan karglumik asidin solunum, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Karglumik asit, yapılan bir dizi *in vitro* (Ames testi, insan lenfosit metafaz analizi) ve *in vivo* (sıçanlara mikronukleus testi) genotoksisite testinde anlamlı mutajenik aktivite sergilememiştir.

Oral yoldan 2800 mg/kg'a ve intravenöz yoldan 239 mg/kg'a varan tekli karglumik asit dozları yetişkin sıçanlarda mortalite veya anormal klinik belirtilere neden olmamıştır. Oral sonda ile 18 güne kadar günlük karglumik asit dozları verilen yenidoğan sıçanlarda ve 26 hafta süreyle günlük dozlar verilen genç sıçanlarda, Herhangi Bir Etki Görülmeyen Düzey (NOEL) 500 mg/kg/gün ve Herhangi Bir Advers Etki Görülmeyen Düzey (NOAEL) 1000 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.

Erkek veya dişi fertilitesi üzerinde advers etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda, sıçanlarda insanlara kıyasla elli kat ve tavşanlarda yedi kat yüksek maruziyetle sonuçlanan maternotoksik dozlarda embriyotoksisite, fetotoksisite veya teratojenisite gözlenmemiştir. Karglumik asit, laktasyondaki sıçanların sütüne salgılanır ve gelişim parametreleri etkilenmediği halde, günde 500 mg/kg'lık dozlar alan annelerden süt emen yavruların kilosu/vücut ağırlığı artışında bazı etkiler ve maternotoksisiteye neden olan doz olan günlük 2000 mg/kg düzeyinde doz ile tedavi edilen annelerin yavrularında daha yüksek mortalite gözlenmiştir. 500 ve 2000 mg/kg/günlük dozları takiben maternal sistemik maruziyetler

beklenen insan maruziyetinin yirmi beş katı ve yetmiş katı idi.
Karglumik asitle herhangi bir karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Mannitol
Kolloidal susuz silika
Sodyum stearil fumarat
Krospovidon tip B
Kopovidon K 28

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde blister (al/al).

60 dağılılabılır tablet içeren ambalajlar.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.”

7. RUHSATI SAHİBİ

LUCANE PHARMA Sağlık Hizmetleri Ltd.Şti
Ataköy 7-8-9-10.Kısım Mahallesi Çobançeşme E-5 Yan Yol Cad. Ataköy Towers A Blok
Apt. No : 20/1/53 Bakırköy /İstanbul
Tel : 0 212 812 64 27

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/302

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.06.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ