

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 dağılabilir 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

Dağılabilir tablet.

Çubuk şeklinde, beyaz, bikonveks ve kırılabilir (her iki tarafında 3 çentikli) ve bir tarafında "L/L/L/L" baskılı tablet. Yaklaşık tablet boyutları 17 mm uzunluğunda ve 6 mm genişliğindedir.

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.

Pozoloji :

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 gerekmebilir; 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 başlanır ve en azından her uygulama öncesinde plazma amonyak konsantrasyonu ölçülür; 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 başlanır ve tekrarlı plazma amonyak konsantrasyon ölçümleri almaya devam edilir (yemeklerden önce ve 1 saat sonra); doz normal plazma amonyak düzeylerini koruyacak şekilde ayarlanır.

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 doza 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:

Karaciğer yetmezliği:

Veri mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara Ucedane uygulanırken dikkatli olunması tavsiye edilir.

GFR (Glomerüler filtrasyon hızı)'ye göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

- Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR 30-59 mL/dakika)

- N-asetilglutamat sentaz (NAGS) yetmezliği veya organik asidemiye bağlı hiperamonyemi görülen hastalar için önerilen başlangıç dozu 50 mg/kg/gün ila 125 mg/kg/gündür,
- Uzun süreli kullanımda günlük doz 5 mg/kg/gün ila 50 mg/kg/gün aralığında olmalı ve normal amonyak plazma düzeylerini korumak için bireysel olarak ayarlanmalıdır.
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ($GFR \leq 29$ mL/dakika)
 - N-asetilglutamat sentaz (NAGS) yetmezliği veya organik asidemiye bağlı hiperamonyemi görülen hastalar için önerilen başlangıç dozu 15 mg/kg/gün ila 40 mg/kg/gündür,
 - Uzun süreli kullanımda günlük doz 2 mg/kg/gün ila 20 mg/kg/gün aralığında olmalı ve normal amonyak plazma düzeylerini korumak için bireysel olarak ayarlanmalıdır

Pediyatrik popülasyon

NAGS yetmezliğine bağlı akut veya kronik hiperamonyemi ve IVA (izovalerik asidemi), PA (propiyonik asidemi) veya MMA (metilmalonik asidemi)'ya bağlı akut hiperamonyemisi olan pediyatrik hastaların (doğumdan 17 yaşına kadar) tedavisinde UCEDANE'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmiştir ve bu verilere dayalı olarak yenidoğanlarda pozoloji ayarlamaları gerekli görülmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

Karglumik asit kullanımı gebelik ve emzirme döneminde 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.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım

Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek yetmezliğinin derecesine göre UCEDANE'nin dozu azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Ucedane sodyum içerir

Bu ilaç maksimum günlük doz başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, esasen “sodyum içermez” denilebilir.

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: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Karglumik asitin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. UCEDANE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Karglumik asidin insanlarda fertilite üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda karglumik asit tedavisi ile 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, artmış bronşiyal sekresyon, artmış vücut sıcaklığı ve huzursuzluk. Bu semptomlar doz azaltıldığında iyileşmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sindirim kanalı ve metabolizma ürünleri, Diğer sindirim kanalı ve metabolizma ürünleri, 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-asetilglutamatın yapısal analogudur.

Karglumik asidin *in vitro* koşullarda karaciğer karbomoil fosfat sentetazı aktive ettiği gösterilmiştir. Karbomoil 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 gözlemle 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 karbamoil 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 (yenidoğanlar 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/vücut ağırlığı 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 adölesanlara 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek yetmezliği olan deneklerde, oral olarak verilen 40 mg/kg veya 80 mg/kg tekli karglumik asit dozunu takiben karglumik asidin farmakokinetiği normal böbrek fonksiyonu olan deneklerle karşılaştırılmıştır. Karglumik asidin C_{maks} ve Eğri Altında Kalan Alan (EAA_{0-t}) değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Hafif, orta derece ve şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerdeki EAA_{0-t} değerinin normal böbrek fonksiyonuna sahip eşleştirilmiş kontrol deneklerindeki göre geometrik ortalama oranı (%90 CI) sırasıyla yaklaşık 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) ve 6,9 (4,79, 9,96) olmuştur. Böbrek fonksiyonu normal olan deneklerle karşılaştırıldığında, hafif, orta ve ağır böbrek yetmezliği olan deneklerde böbrek klirensi (CL_r), sırasıyla 0,79, 0,53 ve 0,15 kat azalmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğuna eşlik eden karglumik asitin farmakokinetiğindeki değişikliklerin klinik olarak anlamlı olduğu ve orta derece ve şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmektedir [bkz.Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli].

Böbrek yetmezliği olan deneklerde ve normal böbrek fonksiyonuna sahip eşleştirilmiş kontrol deneklerinde oral olarak uygulanan 80 mg/kg veya 40 mg/kg karglumik asit tekli dozlarını takiben karglumik asidin ortalama ($\pm$ SD) C_{maks} ve EAA_{0-t} değerleri

PK parametreler	Normal böbrek fonksiyonu (1a) N=8	Hafif böbrek yetmezliği N=7	Orta derece böbrek yetmezliği N=6	Normal böbrek fonksiyonu (1b) N=8	Şiddetli böbrek yetmezliği 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)
EAA_{0-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 Klinik öncesi güvenlik verileri

Yapılan güvenlik 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) genotoksikite 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, insanlara kıyasla sıçanlarda elli kat ve tavşanlarda yedi kat yüksek maruziyetle sonuçlanan maternotoksik dozlarda embriyotoksikite, fetotoksikite 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 maternotoksikiteye 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 karsinogenisite 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).

12 veya 60 dağılılabılır tablet içeren ambalajlar. Tüm ambalajlar pazarda olmayabilir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık mteriyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.”

7. RUHSAT 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 : 0 212 807 27 44

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