

Ucedane

R F

FrostPharma

Dispergerbar tablett 200 mg

(stavformad, vit, bikonvex, tre skårar på båda sidorna, graverad med "L/L/L/L" på ena sidan. Tabletten är cirka 17 mm lång och 6 mm bred)

Aminosyror och derivat

Aktiv substans:

Kargluminsyra

ATC-kod:

A16AA05

Läkemedel från FrostPharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-07-05.

Indikationer

Ucedane är indicerat för behandling av

- hyperammonemi på grund av primär brist på N-acetylglutamatsyntas
- hyperammonemi på grund av isovalerisk acidemi
- hyperammonemi på grund av metylmalonisk acidemi
- hyperammonemi på grund av propionisk acidemi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Amning är kontraindicerat vid användning av kargluminsyra (se avsnitt Amning och Prekliniska uppgifter).

Dosering

Ucedane-behandling bör inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av metaboliska sjukdomar.

Dosering:

- Vid brist på N-acetylglutamatsyntas:

Baserad på kliniska erfarenheter kan behandlingen påbörjas redan första levnadsdagen. Den initiala dosen bör vara 100 mg/kg, upp till 250 mg/kg om nödvändigt.

Dosen bör därefter justeras individuellt för att upprätthålla normala ammoniaknivåer i plasma (se avsnitt Varningar och försiktighet).

På längre sikt är det eventuellt inte nödvändigt att öka dosen enligt kroppsvikt, förutsatt att tillräcklig metabolisk kontroll uppnås; dagliga doser varierar mellan 10 mg/kg och 100 mg/kg.

Responstest för kargluminsyra

Det rekommenderas att testa individuell respons på kargluminsyra innan någon långtidsbehandling påbörjas. Till exempel:

- Hos ett komatöst barn, är startdosen 100 till 250 mg/kg/dag och mätning av plasmakoncentration av ammoniak skall utföras minst före varje administration. Värdena bör normaliseras inom några få timmar efter det att Ucedane-behandlingen påbörjats.
- Hos en patient med moderat hyperammonemi ska man administrera en testdos på 100 till 200 mg/kg/dag i 3 dagar under ett konstant proteinintag och utföra upprepade bestämningar av plasmakoncentrationerna av ammoniak (före och 1 timme efter måltid). Dosen ska justeras så att normala plasmanivåer av ammoniak upprätthålls.

- Vid isovalerisk acidemi, metylmalonisk acidemi och propionisk acidemi:

Behandlingen ska starta vid hyperammonemi hos patienter med organisk acidemi. Den initiala dosen bör vara 100 mg/kg, upp till 250 mg/kg om nödvändigt.

Dosen bör därefter justeras individuellt för att upprätthålla normala ammoniaknivåer i plasma (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt:

Detta läkemedel är ENDAST för oral användning (nedsväljning eller via ventrikelsond med en spruta, om det behövs).

Baserad på farmakokinetiska data och kliniska erfarenheter rekommenderas det att dela den totala dagsdosen på två till fyra administreringar som ges före måltid eller matning. Tabletterna kan delas i halvor, vilket möjliggör de flesta av de nödvändiga dosjusteringarna. Ibland kan det också vara nödvändigt att använda fjärdedelar av tabletterna för att åstadkomma den dosjustering som läkaren föreskriver.

Tabletterna måste lösas upp i minst 5-10 ml vatten och intas omedelbart eller ges genom att snabbt pressa dosen genom en spruta via en ventrikelsond.

Varningar och försiktighet

Terapeutisk monitorering

Plasmanivåer av ammoniak och aminosyror bör hållas inom normala gränser.

Eftersom mycket lite data rörande säkerhet för kargluminsyra finns att tillgå, rekommenderas systematisk övervakning av lever-, njur- och hjärtfunktion samt hematologiska parametrar.

Kontroll av näringsintag

Proteinrestriktion och tillägg av arginin kan vara indicerad vid låg proteintolerans.

Ucedane innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per högsta dagliga dos, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

För kargluminsyra saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier har visat minimal utvecklingstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Uppgift saknas om kargluminsyra passerar över i human modersmjölk, men det har påvisats i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför är amning under bruk av kargluminsyra kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

Trafik

Inga studier av effekten på förmågan att framföra motorfordon och använda maskiner har gjorts.

Biverkningar

Rapporterade biverkningar listas nedan utifrån klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar vid brist på N-acetylglutamatsyntas

Organsystem	Frekvens		
	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	ökad svettning		utslag
Undersökningar		ökade transaminaser	

Tabell 2: Biverkningar vid organisk acidemi

Organsystem	Frekvens		
	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat		bradykardi	
Magtarmkanalen		diarré, kräkning	
Hud och subkutan vävnad			utslag
		pyrexia	

Organsystem	Frekvens		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Hos en patient som behandlades med kargluminsyra, där dosen ökades till 750 mg/kg/dag, uppträdde symtom på förgiftning, vilka kan karakteriseras som en sympatomimetisk reaktion: takykardi, kraftiga svettningar, ökad bronkialsekretion, ökad kroppstemperatur och rastlöshet. Dessa symtom försvann då dosen minskades.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Kargluminsyra är en strukturell analog till N-acetylglutamat, som är den naturligt förekommande aktivatorn av karbamylfosfatsyntetas, det första enzymet i ureacykeln.

Kargluminsyra har *in vitro* visats aktivera leverkarnamylfosfatsyntetas. Trots en lägre affinitet hos karbamylfosfatsyntetas för kargluminsyra än för N-acetylglutamat, har kargluminsyra *in vivo* visats stimulera karbamylfosfatsyntetas och vara mycket mer effektivt när det gäller att skydda råttor mot ammoniakintoxikation än N-acetylglutamat. Detta kan eventuellt förklaras av följande:

- i) Mitokondriemembranen är mer permeabla för kargluminsyra än för N-acetylglutamat.
- ii) Kargluminsyra är mer resistent än N-acetylglutamat mot hydrolys av aminoacylas som finns i cytosolen.

Farmakodynamisk effekt

Andra studier har utförts på råttor under olika experimentella förhållanden som leder till ökad tillgång av ammoniak (svält, proteinfri eller proteinrik diet). Kargluminsyra visades minska ammoniaknivån i blodet och öka ureanivån i blod och urin, medan leverns innehåll av aktivatorer av karbamylfosfatsyntetas ökades signifikant.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos patienter med brist på N-acetylglutamatsyntas har det visats att kargluminsyra inducerar en snabb normalisering av ammoniaknivåerna i plasma, i regel inom 24 timmar. Om behandlingen påbörjades innan någon permanent hjärnskada uppträdde, visade patienterna normal växt och psykomotorisk utveckling. Hos patienter med organisk acidemi (nyfödda och icke-nyfödda) inducerade behandling med kargluminsyra en snabb minskning av ammoniaknivåerna i plasma, vilket minskar risken för neurologiska komplikationer.

Farmakokinetik

Kargluminsyras farmakokinetik har studerats hos friska manliga frivilliga, med både radioaktivt märkt och omärkt produkt.

Absorption

Efter en enstaka oral dos på 100 mg/kg kroppsvikt uppskattas att ungefär 30 procent av kargluminsyra absorberas. Då 12 personer gavs kargluminsyra i tablettform på denna dosnivå uppnåddes en maximal plasmakoncentration på 2,6 µg/ml (medianvärde; spridning 1,8–4,8) efter 3 timmar (medianvärde; spridning 2–4).

Distribution

Plasmaeliminationskurvan för kargluminsyra är bifasisk med en snabb fas under de första 12 timmarna efter administrering, följt av en långsam fas (terminal halveringstid upp till 28 timmar). Diffusion in i erythrocyter sker inte. Proteinbindning har ej bestämts.

Metabolism

Kargluminsyra metaboliseras delvis. Det har föreslagits att, beroende på dess aktivitet, bakteriefloran i tarmen kan bidra till att nedbrytningsprocessen initieras, vilket leder till en variabilitet med avseende på i vilken utsträckning molekylerna metaboliseras. En metabolit som har identifierats i faeces är glutaminsyra. Metaboliter kan spåras i plasma med en topp vid 36–48 timmar och en väldigt långsam minskning (halveringstid omkring 100 timmar).

Slutprodukten av kargluminsyrametabolismen är koldioxid, som elimineras via lungorna.

Elimination

Efter en enstaka oral dos på 100 mg/kg kroppsvikt utsöndras 9 procent av dosen oförändrad i urinen och upp till 60 procent i faeces.

Plasmanivåer av kargluminsyra mättes hos patienter i alla ålderskategorier, från nyfödda spädbarn till tonåringar, som behandlades med olika dagliga doser (7–122 mg/kg/dag). Variationerna stämde överens med de som mättes för friska vuxna, även hos nyfödda spädbarn. Oavsett daglig dos sågs en långsam minskning över 15 timmar till nivåer runt 100 ng/ml.

Prekliniska uppgifter

Farmakologiska säkerhetsstudier har visat att kargluminsyra administrerad oralt i doser på 250, 500 och 1000 mg/kg inte hade någon statistiskt signifikant effekt på andning, centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

Kargluminsyra visade ingen signifikant mutagen aktivitet i ett batteri av genotoxicitetstester utförda *in vitro* (Ames test, human lymfocytmetafasanalys) och *in vivo* (mikronukleustest på råttor).

Enstaka doser av kargluminsyra upp till 2800 mg/kg oralt och 239 mg/kg intravenöst inducerade ingen mortalitet eller onormala kliniska tecken hos vuxna råttor. Hos nyfödda råttor som dagligen fick kargluminsyra via oral sondmatning i 18 dagar, samt hos unga råttor som fick kargluminsyra dagligen i 26 veckor, fastställdes den nivå där ingen effekt observerades (No Observed Effect Level (NOEL)) till 500 mg/kg/dag och nivån där inga biverkningar observerades (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)) fastställdes till 1 000 mg/kg/dag.

Inga biverkningar med avseende på manlig eller kvinnlig fertilitet har observerats. I råttor och kaniner har inga tecken setts på embryotoxicitet, fetotoxicitet eller teratogenicitet upp till modertoxiska doser som leder till femtio gånger (råttor) respektive sju gånger (kanin) högre exponering jämfört med människa. Kargluminsyra utsöndras i mjölken hos digivande råttor, och även om utvecklingsparametrarna var opåverkade kunde vissa effekter ses på kroppsvikt/viktökning hos ungar till honor behandlade med 500 mg/kg/dygn och en högre mortalitet hos ungar till honor behandlade med 2 000 mg/kg/dygn, en dos

som orsakade modertoxicitet. Den systemiska exponeringen hos honorna efter 500 och 2 000 mg/kg/dygn var 25 respektive 70 gånger högre än den förväntade humana exponeringen.

Inga carcinogenicitetsstudier har utförts med kargluminsyra.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje dispergerbar tablett innehåller 200 mg kargluminsyra.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa,
Mannitol,
Kiseldioxid kolloidal vattenfri,
Natriumstearylfumarat,
Kros повідon typ B,
Kopovidon K 28.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Dispergerbar tablett.

Tabletterna är stavformade, vita och bikonvexa med tre skåror på båda sidorna och graverade med "L/L/L/L" på ena sidan. Tabletten är cirka 17 mm lång och 6 mm bred.

Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

Förpackningsinformation

Dispergerbar tablett 200 mg (stavformad, vit, bikonvex, tre skåror på båda sidorna, graverad med "L/L/L/L" på ena sidan. Tabletten är cirka 17 mm lång och 6 mm bred)

12 tablett(er) blister, 3073:77, F

60 tablett(er) blister, 22027:-, F