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

PERLUGA 200 mg dağılabilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 200 mg karglumik asit içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	25,000 mg
Sodyum laurilsülfat	0,500 mg
Sodyum stearil fumarat	5,000 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dağılabilir tablet.
Tabletler beyaz-kirli beyaz arası, her iki yüzünde üçer adet çentik işareti ve bir yüzünde "N" harfi kabartması bulunan uzun dağılabilir tabletlerdir.
Tablet dört eşit doza bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PERLUGA aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir:
- N-asetilglutamat sentaz primer eksikliği kaynaklı hiperamonyemi
- İzovalerik asidemi kaynaklı hiperamonyemi
- Metilmalonik asidemi kaynaklı hiperamonyemi
- Propiyonik asidemi kaynaklı hiperamonyemi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

N-asetilglutamat sentaz eksikliği
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'a kadar olan yüksek dozlarda başlanabilir.
Daha sonra doz, plazmada normal amonyak plazma düzeylerini idame ettirebilmek için bireysel olarak ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
Uzun dönemde, yeterli metabolik kontrol elde edildiği sürece dozun vücut ağırlığına göre arttırılması gerekmeyebilir; 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. Örnek olarak:

- Komadaki bir çocukta tedaviye 100 ila 250 mg/kg/gün'lük bir dozla başlanmalı ve en azından her uygulamadan önce amonyak plazma konsantrasyonu ölçülmelidir; bu konsantrasyon PERLUGA tedavisine başladıktan sonra birkaç saat içinde normale dönmelidir.
- Orta derecede hiperamonyemisi olan bir hastada, sabit bir protein alımı ile 3 gün boyunca 100 ila 200 mg/kg/gün'lük bir test dozu uygulanmalı ve amonyak plazma konsantrasyonu tayinleri tekrarlı olarak gerçekleştirilmelidir (yemekten önce ve yemekten 1 saat sonra); doz, normal plazma amonyak düzeylerini koruyacak şekilde ayarlanmalıdır.

İzovalerik asidemi, metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemi için:

Organik asidemili hastalarda tedavi hiperamonyeminin görülmesi ile başlanmalıdır. Başlangıçtaki günlük doz 100 mg/kg olmalıdır ve gereken durumlarda tedaviye 250 mg/kg'a kadar olan yüksek dozlarda başlanabilir.
Doz daha sonra, plazmada normal amonyak düzeylerini idame ettirebilmek için bireysel olarak ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:
Bu ilaç YALNIZCA oral kullanıma yöneliktir (yutarak veya gerekli olması halinde, bir enjektör kullanarak nazogastrik tüp aracılığıyla uygulanır).

Farmakokinetik verilere ve klinik deneyime dayanarak, toplam günlük dozun yemek veya mamadan önce verilmek üzere iki ya da dörde bölünmesi önerilir. Tabletlerin ortadan ikiye bölünmesi, gereken birçok pozolojiye göre ayarlama yapılmasına olanak sağlar. Bazı durumlarda 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 enjektörle hızlı şekilde uygulanmalıdır.

Süspansiyon hafif asidik bir tada sahiptir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara PERLUGA uygulanırken dikkatli olunması

tavsiye edilir. GFR'ye göre dozaj ayarlaması gereklidir.

• Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR 30-59 mL/dak)
- NAGS eksikliği veya organik asidemiye bağlı hiperamonyemisi olan 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 olacaktır ve normal plazma amonyak seviyelerini korumak için bireysel olarak ayarlanmalıdır. • Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR ≤ 29 mL/dak)
- NAGS eksikliği veya organik asidemiye bağlı bir hiperamonyemisi olan hastalar için önerilen başlangıç dozu 15 mg/kg/gün ile 40 mg/kg/gün arasındadır,
- Uzun süreli kullanımda günlük doz 2 mg/kg/gün ila 20 mg/kg/gün aralığında olacaktır ve normal plazma amonyak seviyelerini korumak için bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:
PERLUGA'nın pediyatrik hastaların (doğumdan 17 yaşına kadar) NAGS eksikliğine bağlı akut veya kronik hiperamonyemi ve IVA, PA veya MMA'ya bağlı akut hiperamonyemi tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği tespit edilmiştir ve bu verilere dayanarak yenidoğanlarda pozoloji ayarlamaları gerekli görülmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1 de listelenmiş herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık varsa kontrendikedir.
Karglumik asit kullanımı emzirme dönemi boyunca kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6 ve 5.3).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Terapötik izleme
Plazma amonyak ve amino asit düzeyleri normal sınırlarda 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 arjinin takviyesi gerekli olabilir.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda PERLUGA dozu azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir özel etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

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). Karglumik asit gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmakta/yol açtığından şüphelenilmektedir.

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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

N-asetilglutamat sentaz eksikliğinde istenmeyen etkiler

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın: Terlemede artış Bilinmiyor: Döküntü
Araştırmalar	Yaygın olmayan: Transaminazlarda artış

Organik asidemide istenmeyen etkiler

Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan: Bradikardi
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın olmayan: Diyare, kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor: Döküntü
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın olmayan: Ateş

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers 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 750 mg/kg/gün'e kadar yükseltildiği bir hastada sempatomimetik reaksiyon olarak karakterize edilebilen intoksikasyon semptomları meydana gelmiştir: taşikardi, aşırı terleme, artan bronşiyal sekresyon, vücut sıcaklığında artış ve huzursuzluk. Bu semptomlar doz azaltıldığında iyileşmiştir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Amino asitler ve türevleri
ATC kodu: A16AA05

Etki mekanizması

Karglumik asit, üre döngüsünün ilk enzimi olan karbamoil fosfat sentetazın doğal olarak meydana gelen aktivatörü olan N-asetilglutamatın yapısal analoğudur.
Karglumik asidin *in vitro* koşullarda karaciğer karbamoil fosfat sentetazı aktive ettiği gösterilmiştir. Karbamoil fosfat sentetazın N-asetilglutamata kıyasla karglumik aside daha düşük afinite göstermesine rağmen, sıçanlarda karglumik asidin *in vivo* koşullarda karbamoil 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 aminoaçilazla 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, karbamoil fosfat sentetaz aktivatörlerinin karaciğer içeriği anlamlı ölçüde artmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
N-asetilglutamat sentaz eksikliği olan hastalarda, karglumik asidin plazma amonyak düzeylerini genellikle 24 saat içinde hızla normal düzeylere döndürdüğü gösterilmiştir. Tedavi herhangi bir kalıcı beyin hasarından önce başlatıldığında, hastalar normal büyüme ve psikomotor gelişim sergilemektedir.
Organik asidemi hastalarında (yeni doğanlar ve yeni doğan olmayanlar), karglumik asit ile tedavi, amonyak plazma seviyelerinde hızlı bir düşüşe neden olarak nörolojik komplikasyon riskini azaltmıştır.

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

Genel özellikler

Emilim:
Oral yoldan verilen 100 mg/kg vücut ağırlığı tek dozdan sonra, karglumik asidin yaklaşık %30'unun emildiği tahmin edilmektedir. Bu doz seviyesinde 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 yarılanma ömrü 28 saate kadar sürmektedir). Eritrositlere dağılımı söz konusu değildir. Proteine bağlanma tespit edilmemiştir.

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

Eliminasyon
Oral yoldan uygulanan 100 mg/kg vücut ağırlığı tekli dozun ardından, verilen 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 doğru yavaşça azalmaktadır.

Özel Popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Karglumik asidin farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan deneklerle böbrek fonksiyonları normal olan deneklerde tek doz karglumik asidin 40' mg/kg veya 80 mg/kg'ın oral yoldan uygulanmasını takiben karşılaştırılmıştır. Karglumik asidin C_{maks} ve EAA_{0-T} değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde EAA0-T'nin geometrik ortalama oranı (%90 GA) normal böbrek fonksiyonuna sahip eşleştirilmiş kontrol deneklerindekilere göre sırasıyla yaklaşık 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) ve 6,9 (4,79, 9,96) dir. Renal klirens (CLr), normal böbrek fonksiyonuna sahip deneklerle karşılaştırıldığında hafif, orta ve ağır böbrek yetmezliği olan bireylerde sırasıyla 0,79, 0,53 ve 0,15 kat azalmıştır.

Böbrek fonksiyon bozukluğuna eşlik eden karglumik asidin PK değişikliklerinin klinikle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Orta ve ağır böbrek yetmezliği olan kişilerde doz ayarlaması yapılması gerekebilir. [Bakınız bölüm 4.2]

Böbrek Yetmezliği Olan Deneklerde ve onlarla eşleştirilmiş Normal Böbrek Fonksiyonuna Sahip Kontrol Deneklerinde, karglumik asit 80 mg/kg veya 40 mg/kg'ın Tek Oral Doz Uygulamasını Takiben Karglumik Asitin Ortalama (± 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)**

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum :

Veri bulunmamaktadır.

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* (sıçanlarda 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 teratojenite 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 karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Sodyum laurilsülfat
Silika kolloidal susuz
Sodyum stearil fumarat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister içinde 5, 15 veya 60 tablet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

INPHARMUS İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Kanyon Ofis Bloğu. No:185 K:14
34394 Levent-Şişli/İSTANBUL
Tel: 0 212 386 31 52
Faks: 0 212 355 13 80

8. RUHSAT NUMARASI

2021/165

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.06.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19.01.2026