

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ucedane 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die Tabletten sind stabförmig, weiß und bikonvex, mit drei Bruchkerben auf beiden Seiten und der Prägung „L/L/L/L“ auf einer Seite. Die Tabletten sind etwa 17 mm lang und 6 mm breit.

Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ucedane ist indiziert zur Behandlung einer

- Hyperammonämie aufgrund eines primären N-Acetylglutamatsynthase-Mangels.
- Hyperammonämie aufgrund einer Isovalerialanazidämie.
- Hyperammonämie aufgrund einer Methylmalonazidämie.
- Hyperammonämie aufgrund einer Propionazidämie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ucedane sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Stoffwechselstörungen verfügt.

Dosierung

- Bei N-Acetylglutamatsynthase-Mangel:

Basierend auf der klinischen Erfahrung kann die Behandlung bereits am ersten Lebenstag begonnen werden.

Die tägliche Anfangsdosis sollte 100 mg/kg bis zu 250 mg/kg, wenn notwendig, betragen.

Sie sollte dann individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten (siehe 4.4).

Langfristig ist es möglicherweise nicht notwendig, die Dosis entsprechend dem Körpergewicht zu erhöhen, solange eine entsprechende Stoffwechselkontrolle erreicht wird. Die tägliche Dosis beträgt 10 mg/kg bis zu 100 mg/kg.

Carglumsäure Reaktionstest

Es wird empfohlen, die Reaktion des einzelnen Patienten auf Carglumsäure zu testen, bevor eine langfristige Behandlung eingeleitet wird. Beispiele:

- Bei einem komatösen Kind sollte mit einer Dosis von 100 bis 250 mg/kg/Tag begonnen und die Ammoniakkonzentration im Plasma mindestens vor jeder Gabe überprüft werden; sie sollte sich innerhalb einiger Stunden nach Beginn der Anwendung von Ucedane normalisiert haben.

- Bei einem Patienten mit einer mäßigen Hyperammonämie sollte 3 Tage eine Testdosis von 100 bis 200 mg/kg/Tag mit einer konstanten Proteinaufnahme gegeben und wiederholte Bestimmungen des Ammoniakgehalts im Blut durchgeführt werden (vor und 1 Stunde nach einer Mahlzeit); die Dosis so anpassen, dass normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma beibehalten werden.

- Bei Isovalerialanzidämie, Methylmalonazidämie und Propionazidämie:

Bei Patienten mit organischer Azidämie sollte die Behandlung bei Hyperammonämie begonnen werden. Die initiale Tagesdosis sollte 100 mg/kg, bei Bedarf bis zu 250 mg/kg betragen. Danach sollte die Dosis individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung:

Es ist Vorsicht geboten, wenn Ucedane Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung verabreicht wird. Es sind Dosisanpassungen entsprechend der GFR erforderlich.

- Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (GFR 30-59 ml/min)
 - Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 mg/kg/Tag bis 125 mg/kg/Tag für Patienten mit Hyperammonämie aufgrund von NAGS-Mangel oder organischer Azidämie.
 - Bei einer Langzeitanwendung liegt die Tagesdosis zwischen 5 mg/kg/Tag und 50 mg/kg/Tag und sollte individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten.
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR \leq 29 ml/min)
 - Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 15 mg/kg/Tag bis 40 mg/kg/Tag für Patienten mit Hyperammonämie aufgrund von NAGS-Mangel oder organischer Azidämie.
 - Bei einer Langzeitanwendung liegt die Tagesdosis zwischen 2 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag und sollte individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ucedane zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis zu einem Alter von 17 Jahren) mit akuter oder chronischer Hyperammonämie aufgrund von NAGS-Mangel und akuter Hyperammonämie aufgrund von IVA, PA oder MMA sind erwiesen, und basierend auf diesen Daten wird nicht davon ausgegangen, dass Dosierungsanpassungen bei Neugeborenen notwendig sind.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist AUSSCHLIESSLICH zur oralen Anwendung bestimmt (Schlucken oder bei Bedarf über eine Nasensonde unter Verwendung einer Spritze).

Basierend auf pharmakokinetischen Daten und klinischen Erfahrungen wird empfohlen, die tägliche Gesamtdosis auf zwei bis vier Dosen aufzuteilen, die vor den Mahlzeiten bzw. vor dem Füttern zu geben sind. Das Brechen der Tabletten in zwei Hälften ermöglicht die meisten der erforderlichen Dosierungsanpassungen. Manchmal ist auch die Verwendung einer Vierteltablette sinnvoll, um die Dosierung zu erreichen, die vom Arzt verordnet wird.

Die Tabletten müssen in mindestens 5-10 ml Wasser aufgelöst und sofort eingenommen oder mit einem schnellen Stoß mittels einer Spritze über eine Nasensonde gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen ist während der Anwendung von Carglumsäure kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung der Therapie

Die Plasmakonzentrationen von Ammoniak und Aminosäuren müssen innerhalb der normalen Grenzen gehalten werden.

Da nur sehr wenige Daten über die Sicherheit von Carglumsäure zur Verfügung stehen, wird die systematische Überwachung der Leber-, Nieren- und Herzfunktion und der hämatologischen Parameter empfohlen.

Ernährungshinweise

Im Falle einer geringen Proteintoleranz kann eine Einschränkung der Proteinaufnahme und Argininergänzung angezeigt sein.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung muss die Ucedane-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ucedane enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro maximale tägliche Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Carglumsäure liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine minimale Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Obwohl nicht bekannt ist, ob Carglumsäure beim Menschen in die Muttermilch übergeht, wurde es in der Milch säugender Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist Stillen während der Anwendung von Carglumsäure kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht

bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

- Nebenwirkungen bei N-Acetylglutamatsynthese-Mangel

Untersuchungen	<i>Gelegentlich:</i> erhöhte Transaminasewerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Verstärktes Schwitzen <i>Nicht bekannt:</i> Ausschlag

- Nebenwirkungen bei organischer Azidämie

Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Bradykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Gelegentlich:</i> Durchfall, Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> Pyrexie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Nicht bekannt:</i> Ausschlag

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einem Patienten, der mit Carglumsäure behandelt wurde und bei dem die Dosis bis auf 750 mg/kg/Tag erhöht wurde, traten Intoxikationssymptome auf, die als eine sympathomimetische Reaktion beschrieben werden können: Tachycardie, starkes Schwitzen, erhöhte Bronchiensekretion, erhöhte Körpertemperatur und Unruhe. Diese Symptome verschwanden, nachdem die Dosis reduziert wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminosäuren und Derivate: ATC - Code: A16A A05.

Wirkmechanismus

Carglumsäure ist ein strukturelles Analogon von N-Acetylglutamat, welches der natürlich vorkommende Aktivator der Carbamoylphosphatsynthetase dem ersten Enzym des Harnstoffzyklusses, ist.

Carglumsäure hat *in vitro* eine Aktivierung der Leber-Carbamoylphosphatsynthetase gezeigt. Trotz einer geringeren Affinität der Carbamoylphosphatsynthetase zu Carglumsäure als zu N-Acetylglutamat, wurde für Carglumsäure *in vivo* gezeigt, dass sie die Carbamoylphosphatsynthetase stimuliert und bei Versuchen mit Ratten viel wirkungsvoller als N-Acetylglutamat gegen Ammoniakintoxikation schützt. Dies könnte durch die folgenden Beobachtungen erklärt werden:

- i) Die Mitochondrienmembran ist für Carglumsäure leichter permeabel als für N-Acetylglutamat
- ii) Carglumsäure ist gegenüber Hydrolyse durch Aminoacylase, die im Cytosol vorhanden ist, widerstandsfähiger als N-Acetylglutamat.

Pharmakodynamische Wirkungen

Andere Studien sind an Ratten unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen durchgeführt worden, die zu erhöhten Ammoniakkonzentrationen geführt haben (Hungern, proteinfreie oder Hochprotein-Diät). Es wurde gezeigt, dass Carglumsäure die Ammoniakkonzentration im Blut senkt und die Harnstoffwerte im Blut und im Urin erhöht, wohingegen der Gehalt von Carbamoylphosphat synthetase-Aktivatoren in der Leber deutlich erhöht war.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit einem N-Acetylglutamatsynthase-Mangel bewirkte die Carglumsäure eine schnelle Normalisierung des Ammoniakgehaltes im Plasma, meistens innerhalb von 24 Stunden. Wenn die Behandlung vor einer dauerhaften Hirnschädigung eingeleitet wurde, kam es bei den Patienten zu einem normalen Wachstum und einer normalen psychomotorischen Entwicklung.

Bei Patienten mit organischer Azidämie (Neugeborene und Nicht-Neugeborene) führte die Behandlung mit Carglumsäure zu einem raschen Absinken der Ammoniakkonzentrationen im Plasma, wodurch sich das Risiko von neurologischen Komplikationen verringerte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Carglumsäure wurde bei gesunden männlichen Freiwilligen sowohl mit radioaktiv markierter als auch mit unmarkierter Substanz untersucht.

Resorption

Nach Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg/kg Körpergewicht werden schätzungsweise etwa 30 % der Carglumsäure resorbiert. Bei dieser Dosis erreichten die Plasmakonzentrationen bei 12 Freiwilligen, die Carglumsäure-Tabletten erhalten hatten, ein Maximum von 2,6 µg/ml (Median; Bereich 1,8-4,8) nach 3 Stunden (Median; Bereich 2-4).

Verteilung

Die Plasma-Eliminationskurve von Carglumsäure ist biphasisch, mit einer raschen Phase im Verlauf der ersten 12 Stunden nach der Anwendung gefolgt von einer langsamen Phase (terminale Halbwertszeit bis zu 28 Stunden).

Eine Diffusion in Erythrozyten existiert nicht. Die Proteinbindung wurde nicht bestimmt.

Biotransformation

Ein Teil der Carglumsäure wird metabolisiert. Es wird vermutet, dass abhängig von ihrer Aktivität die bakterielle Darmflora zur Einleitung des Abbauvorgangs beitragen könnte, was zu einem unterschiedlichen Ausmaß der Metabolisierung des Moleküls führt. Ein Metabolit, der im Stuhl identifiziert wurde, ist Glutaminsäure. Metaboliten sind im Plasma mit einem Maximum bei 36-48 Stunden und einer sehr langsamen Abnahme nachweisbar (Halbwertszeit etwa 100 Stunden). Das Endprodukt des Carglumsäure-Metabolismus ist Kohlendioxid, das über die Lungen eliminiert wird.

Elimination

Nach Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg/kg Körpergewicht werden 9 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden und bis zu 60 % im Stuhl.

Der Carglumsäuregehalt im Plasma wurde bei Patienten aller Altersstufen gemessen, von neugeborenen Kindern bis zu Jugendlichen, die mit unterschiedlichen täglichen Dosen (7 – 122 mg/kg/Tag) behandelt wurden. Die Werte – auch die der Neugeborenen - stimmten mit denen überein, die bei gesunden Erwachsenen gemessen wurden. Unabhängig von der täglichen Dosis sanken sie innerhalb von 15 Stunden auf Werte um 100 ng/ml.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurde ein Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Carglumsäure bei Personen mit Nierenfunktionsstörung und bei Personen mit normaler Nierenfunktion nach der oralen Gabe einer Einzeldosis Carglumsäure 40 mg/kg oder 80 mg/kg vorgenommen. C_{max} und AUC_{0-T} von Carglumsäure sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Das geometrische Mittelwertverhältnis (90%-KI) der AUC_{0-T} bei Personen mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung relativ zu den jeweils gematchten Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion betrug ungefähr 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) bzw. 6,9 (4,79; 9,96). Die renale Clearance (CL_r) verringerte sich um ein 0,79-, 0,53- bzw. 0,15-Faches bei Personen mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu den Personen mit normaler Nierenfunktion. Es wird davon ausgegangen, dass die PK-Veränderungen von Carglumsäure, die mit einer Nierenfunktionsstörung einhergehen, klinisch relevant sind; Dosierungsanpassungen sind bei Personen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung daher gerechtfertigt [siehe „Dosierung und Art der Anwendung“ (Abschnitt 4.2)].

Mittelwert (± SA) der C_{max} und AUC_{0-T} von Carglumsäure nach oraler Gabe einer Einzeldosis Carglumsäure 80 mg/kg oder 40 mg/kg bei Personen mit Nierenfunktionsstörung und den jeweils gematchten Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion

PK-Parameter	Normale Funktion (1a) N=8	Leichte Funktionsstörung N=7	Mittelschwere Funktionsstörung N=6	Normale Funktion (1b) N=8	Schwere Funktionsstörung N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{max} (ng/ml)	2 982,9 (552,1)	5 056,1 (2 074,7)	6 018,8 (2 041,0)	1 890,4 (900,6)	8 841,8 (4 307,3)
AUC_{0-T} (ng*h/ml)	28 312,7 (6 204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6 185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologische Studien haben gezeigt, dass die orale Anwendung von Carglumsäure in Dosen von 250, 500, 1000 mg/kg keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Atmung, das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem hat.

Carglumsäure zeigte keine signifikante mutagene Aktivität bei einer Reihe von Gentoxizitätstests, die *in vitro* (Ames-Test, humane Lymphozytenmetaphase-Analyse) und *in vivo* (Mikronukleustest bei Ratten) durchgeführt wurden.

Einzeldosen von Carglumsäure bis zu 2800 mg/kg oral und 239 mg/kg intravenös bewirkten bei erwachsenen Ratten weder eine Mortalität noch abnorme klinische Anzeichen. Bei neugeborenen Ratten, die über eine orale Sonde eine tägliche Dosis Carglumsäure über 18 Tage erhielten, sowie bei jungen Ratten, die eine tägliche Dosis Carglumsäure über 26 Wochen erhielten, wurde der No Observed Effect Level (NOEL) bei 500 mg/kg/Tag und der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) bei 1000 mg/kg/Tag ermittelt.

Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen fanden sich keine Belege für eine Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität bis zu maternotoxischen Dosen, die im Vergleich zur menschlichen Exposition dem

Fünffzigfachen bei Ratten und dem Siebenfachen bei Kaninchen entsprachen. Carglumsäure geht in die Muttermilch säugender Ratten. Obwohl Entwicklungsparameter nicht beeinflusst wurden, fanden sich einige Auswirkungen auf das Körpergewicht/die Gewichtszunahme bei gesäugten Jungen, deren Muttertiere mit 500 mg/kg/Tag behandelt wurden, und eine höhere Mortalität bei Jungen von Muttertieren, die mit 2000 mg/kg/Tag behandelt wurden, eine Dosis, die maternotoxisch war. Die mütterliche systemische Exposition nach 500 und 2000 mg/kg/Tag entsprach dem Fünfundzwanzigfachen und dem Siebzigfachen der zu erwartenden menschlichen Exposition.

Es sind mit Carglumsäure keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose,
Mannitol,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.),
Crospovidon Typ B,
Copovidon K28.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (ALU/ALU), verpackt in einem Umkarton.

Packungen mit 12 oder 60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1202/001 (60 Tabletten)
EU/1/17/1202/002 (12 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23 Juni 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung (MAH) für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON 12 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ucedane 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Carglumsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur oralen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1202/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ucedane 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON 60 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ucedane 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Carglumsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur oralen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1202/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ucedane 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ucedane 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Carglumsäure

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eurocept International BV (Lucane Pharma)

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ucedane 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Carglumsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ucedane und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ucedane beachten?
3. Wie ist Ucedane einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ucedane aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ucedane und wofür wird es angewendet?

Ucedane kann dazu beitragen, übermäßige Ammoniakwerte im Plasma (erhöhte Ammoniakkonzentration im Blut) zu beseitigen. Ammoniak ist besonders toxisch für das Gehirn und führt in schweren Fällen zu einer Bewusstseinsverminderung und zum Koma.

Hyperammonämie kann zurückzuführen sein auf

- den Mangel eines speziellen Leberenzym, N-Acetylglutamat-Synthase. Patienten, die unter dieser seltenen Erkrankung leiden, sind nicht in der Lage, Stickstoffabbaustoffe zu eliminieren, die sich anreichern, wenn Proteine aufgenommen werden. Diese Erkrankung bleibt lebenslang bestehen, deshalb muss der betroffene Patient sein Leben lang behandelt werden.
- Isovalerianazidämie, Methylmalonazidämie und Propionazidämie. Patienten, die an einer dieser Erkrankungen leiden, benötigen eine Behandlung während der Hyperammonämiekrise.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ucedane beachten?

Ucedane darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Carglumsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sie dürfen Ucedane während der Stillzeit nicht einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ucedane einnehmen.

Die Behandlung mit Ucedane sollte unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Stoffwechselstörungen verfügt.

Ihr Arzt wird Ihre individuelle Reaktion auf Carglumsäure bewerten, bevor eine Langzeit-Behandlung eingeleitet wird.

Die Dosis sollte individuell angepasst werden, um normale Ammoniakkonzentrationen im Plasma aufrechtzuerhalten.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise eine Argininergänzung oder schränkt Ihre Proteinaufnahme ein.

Um Ihren Zustand und Ihre Behandlung zu überprüfen, wird Ihr Arzt Ihre Leber, Ihre Nieren, Ihr Herz und Ihr Blut in regelmäßigen Abständen untersuchen.

Einnahme von Ucedane zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, einnehmen werden bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Einnahme von Ucedane zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Ucedane wird vor den Mahlzeiten oder der Fütterung eingenommen.

Die Tabletten müssen in mindestens 5 bis 10 ml Wasser aufgelöst und sofort eingenommen werden.

Die Suspension hat einen leicht säuerlichen Geschmack.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Auswirkungen von Ucedane auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind unbekannt.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es wurde nicht untersucht, ob Carglumsäure bei Frauen in die Muttermilch übergeht. Da Carglumsäure jedoch in der Milch säugender Ratten nachgewiesen wurde, mit potenziell toxischen Wirkungen für die gesäugten Jungen, dürfen Sie Ihr Baby nicht stillen, wenn Sie Ucedane einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

Ucedane enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro maximale tägliche Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ucedane einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis:

Die tägliche Anfangsdosis beträgt normalerweise 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht bis zu maximal 250 mg pro Kilogramm Körpergewicht (bei einem Körpergewicht von 10 kg zum Beispiel sollten 1 g pro Tag oder 5 Tabletten eingenommen werden). Bei Patienten, die an einem N-Acetylglutamat-Synthase-Mangel leiden, liegt die Tagesdosis bei einer Langzeitbehandlung normalerweise zwischen 10 und 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Zur Aufrechterhaltung normaler Ammoniakkonzentrationen im Blut legt Ihr Arzt die für Sie geeignete Dosis fest.

Ucedane darf AUSSCHLIESSLICH über den Mund oder mittels einer Nasensonde in den Magen verabreicht werden (gegebenenfalls unter Verwendung einer Spritze).

Wenn der Patient in einem Hyperammonämiekoma liegt, wird Ucedane mit einem schnellen Stoß mittels einer Spritze über die Sonde gegeben, die für die Ernährung des Patienten gelegt und benutzt wird.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie an einer Nierenfunktionsstörung leiden. Ihre Tagesdosis sollte dann verringert werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Ucedane eingenommen haben, als Sie sollten

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Ucedane vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Ucedane abbrechen

Setzen Sie Ucedane nicht ab, ohne vorher Ihren Arzt zu informieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt klassifiziert: sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen), häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen), gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen), selten (kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen), sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Personen betreffen) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen wurden gemeldet:

- *Häufig*: verstärktes Schwitzen
- *Gelegentlich*: Bradykardie (verminderte Herzfrequenz), Durchfall, Fieber, erhöhte Transaminasen, Erbrechen
- *Nicht bekannt*: Ausschlag

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ucedane aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Tablettenbehältnis nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ucedane enthält

- Der Wirkstoff ist Carglumsäure. Eine Tablette enthält 200 mg Carglumsäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 „Ucedane enthält Natrium“) Mannitol, Copovidon K28, Crospovidon Typ B.

Wie Ucedane aussieht und Inhalt der Packung

Ucedane Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind stabförmig, weiß und bikonvex, mit drei Bruchkerben auf beiden Seiten und der Prägung „L/L/L/L“ auf einer Seite.

Die Tabletten sind etwa 17 mm lang und 6 mm breit.

Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

Die Tabletten werden in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons erhältlich.

Packungsgröße mit 12 oder 60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

die Niederlande

Hersteller

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

die Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

България

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Danmark

FrostPharma AB

Malta

Lucane Pharma

Tlf: +45 808 20 101
info@frostpharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Eesti

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

France

Lucane Pharma
Tél: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Hrvatska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Italia

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Latvija

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02

Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge

FrostPharma AB
Tlf: +47 815 03 175
info@frostpharma.com

Österreich

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: +35 875 32 51 209
info@frostpharma.com

Sverige

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750

info@frostpharma.com

info@lucanepharma.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.