

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ucedane 200 mg disperģējamās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes (*carglumic acid*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamā tablete.

Tabletes ir iegarenas, baltas un abpusēji izliektas ar trīs dalījuma līnijām abās pusēs un iegravētu „L/L/L/L” vienā pusē. Tablete ir aptuveni 17 mm gara un 6 mm plata.

Tableti var sadalīt četrās vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ucedane ir indicēts, lai ārstētu:

- primāra N-acetilglutamāta sintāzes deficīta izraisītu hiperamonēmiju;
- izovaleriānskābes acidēmijas izraisītu hiperamonēmiju;
- metilmalonskābes acidēmijas izraisītu hiperamonēmiju;
- propionskābes acidēmijas izraisītu hiperamonēmiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar *Ucedane* ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze metabolisma traucējumu ārstēšanā.

Devas

- N-acetilglutamāta sintāzes deficīta gadījumā

Pamatojoties uz klīnisko pieredzi, ārstēšanu drīkst sākt jau pirmajā dzīves dienā. Sākuma dienas devai jābūt 100 mg/kg, nepieciešamības gadījumā līdz 250 mg/kg.

Turpmāk deva jānosaka individuāli, lai saglabātu normālu amonjaka līmeni plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja, lietojot zāles ilglaicīgi, izdodas panākt adekvātu vielmaiņas korekciju, devu palielināšana atbilstoši ķermeņa masas izmaiņām nav nepieciešama; diennakts deva svārstās no 10 mg/kg līdz 100 mg/kg.

Karglumīnskābes jutības (atbildreakcijas) pārbaude

Pirms ilglaicīgas ārstēšanas uzsākšanas ieteicams noteikt individuālo jutību uz karglumīnskābi.

Piemēram:

- komatozam bērnam sāk ar devu 100 līdz 250 mg/kg/dienā, pārbaudot amonjaka līmeni plazmā vismaz pirms katras ievadīšanas reizes; Tam vajadzētu normalizēties dažu stundu laikā pēc *Ucedane* lietošanas uzsākšanas;
 - pacientam ar vidēji smagu hiperamonēmiju, lieto pārbaudes devu no 100 līdz 200 mg/kg/dienā 3 dienas pēc kārtas, vienlaicīgi nodrošinot nemainīgu proteīnu uzņemšanu un pārbaudot amonjaka līmeni plazmā (pirms un vienu stundu pēc maltītes); jāizvēlas deva, kuru lietojot, saglabājas normāls amonjaka līmeni plazmā.
- Izovaleriānskābes acidēmijas, metilmalonskābes acidēmijas un propionskābes acidēmijas gadījumā

Ārstēšana jāsāk, kad pacientiem ar organisku acidēmiju ir izveidojusies hiperamonēmija. Sākotnējai dienas devai jābūt 100 mg/kg, līdz 250 mg/kg, ja nepieciešams.

Pēc tam tā individuāli jāpielāgo, lai uzturētu normālu amonjaka līmeni plazmā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru darbības traucējumi

Ja Ucedane lieto pacientiem ar nieru darbības traucējumi, jāievēro piesardzība.

Devas jāpielāgo atbilstoši GFĀ.

- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 30–59 ml/min):
 - ieteicamā sākumdeva ir no 50 mg/kg/dienā līdz 125 mg/kg/dienā pacientiem, kuriem ir hiperamonēmija NAGS deficīta vai organiskas acidēmijas dēļ ;
 - ilgstoši lietojot, dienas deva ir no 5 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā, un tā jāpielāgo individuāli, lai uzturētu normālu amonjaka līmeni plazmā.
- Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ $\leq$ 29 ml/min):
 - ieteicamā sākumdeva ir no 15 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā pacientiem, kuriem ir hiperamonēmija NAGS deficīta vai organiskas acidēmijas dēļ;
 - ilgstoši lietojot, dienas deva ir no 5 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā, un tā jāpielāgo individuāli, lai uzturētu normālu amonjaka līmeni plazmā.

Pediatriskā populācija

Ucedane drošums un efektivitāte pediatrisko pacientu (no dzimšanas līdz 17 gadu vecumam)

ārstēšanai, kuriem ir akūta vai hroniska hiperamonēmija NAGS deficīta dēļ un akūta hiperamonēmija IVA, PA vai MMA dēļ, ir pierādīta, un atbilstoši šiem datiem devas pielāgošana jaundzimušajiem nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas TIKAI perorālai lietošanai (norīšanai vai ievadīšanai caur nazogastrālo zondi, izmantojot šļirci, ja nepieciešams).

Farmakokinētiskie dati un klīniskā novērojumi liecina, ka diennakts devu ieteicams sadalīt divās līdz četrās daļās un lietot pirms maltītes vai barošanas. Tabletes dalījums uz pusēm pieļauj ieteiktās devas piemērošanu. Atsevišķos gadījumos, pēc ārsta ieteikuma, var lietot arī ceturto daļu tabletes.

Tabletes jāizšķīdina vismaz 5–10 ml ūdens un jāizdzer uzreiz vai strauji jāievada ar šļirci caur nazogastrālo zondi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai kādu no palīgvielām, kas uzskaitītas apakšpunktā 6.1. Karglumīnskābes lietošana krūts barošanas periodā ir kontrindicēta (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Terapijas pārraudzība

Jāseko, lai plazmas amonjaka un aminoskābju līmenis atbilstu normas parametriem.

Tā kā datu daudzums par karglumīnskābes drošumu ir ļoti ierobežots, ieteicams regulāri pārbaudīt aknu, nieru, sirds funkcionālo stāvokli un hematoloģiskos parametrus.

Uztura režīms

Pacientiem ar zemu proteīna panesamību var indicēt uzturu ar ierobežotu proteīna saturu un arginīnu saturošiem uztura bagātinātājiem.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Ucedane deva jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ucedane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) maksimālajā dienas devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Īpaši mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par karglumīnskābes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierādījuši minimālu toksisku ietekmi uz attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Kaut gan nav zināms, vai karglumīnskābe izdalās mātes pienā, pētījumos ar žurkām tika konstatēta tās klātbūtne pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc karglumīnskābes lietošana krūts barošanas laikā ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Zemāk ir uzskaitītas ziņotās nevēlamās blakusparādības, atbilstoši orgānu sistēmu klasei un pēc sastopamības biežuma. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā blakusparādības ir norādītas smaguma pakāpes samazināšanās secībā.

- Nevēlamās blakusparādības N-acetilglutamāta sintāzes deficīta gadījumā

Izmeklējumi	<i>Retāk:</i> palielināts transamināžu līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Bieži:</i> pastiprināta svīšana <i>Nav zināms:</i> izsitumi

- Nevēlamās blakusparādības organiskās acidēmijas gadījumā

Sirds funkcijas traucējumi	<i>Retāk:</i> bradikardija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Retāk:</i> caureja, vemšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Retāk:</i> paaugstināta ķermeņa temperatūra
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Nav zināms:</i> izsitumi

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienam pacientam karglumīnskābes ārstēšanas devu paaugstinot līdz 750 mg/kg/dienā, radās intoksikācijas simptomi, kurus var raksturot kā simpatomimētisku reakciju: tahikardija, profūza svīšana, pastiprināta bronhu sekrēcija, paaugstināta ķermeņa temperatūra, nemiers. Samazinot devu, simptomi izzuda.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Aminoskābes un to atvasinājumi; ATĶ kods: A16AA05.

Darbības mehānisms

Karglumīnskābe ir N-acetilglutamāta, karbamilfosfāta sintēzes dabiskā aktivētāja, strukturāls analogs. Karbamilfosfāta sintēze ir urīnvielas cikla pirmais enzīms.

In vitro karglumīnskābe aktivē aknu karbamilfosfāta sintēzi. Neskatoties uz to, ka karbamilfosfāta sintēzei ir mazāka saistība ar karglumīnskābi kā ar N-acetilglutamātu, *in vivo* karglumīnskābe stimulē karbamilfosfāta sintēzi un pētījumos ar žurkām daudz efektīgāk kā N-acetilglutamāts aizsargā pret amonjaka intoksikāciju. To var skaidrot šādi:

- i) mītochondriju membrānu karglumīnskābes caurlaidība ir daudz augstāka nekā Nacetilglutamāta caurlaidība;
- ii) karglumīnskābei ir augstāka rezistence pret citosolā esošās aminoacilāzes hidrolīzi nekā Nacetilglutamātam.

Farmakodinamiskā ietekme

Ir veikti citi pētījumi ar žurkām, eksperimentāli radot apstākļus, kas palielina amonjaka pieejamību (badošanās, bezproteīna vai augsta proteīnu satura barība). Izrādījās, ka karglumīnskābe samazināja amonjaka līmeni asinīs un paaugstināja urīnvielas līmeni asinīs un urīnā, turpretim karbamilfosfāta sintēzes aktivētāju daudzums aknās ievērojami paaugstinājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacientiem ar N-acetilglutamāta sintēzes deficītu, karglumīnskābe ātri normalizēja amonjaka līmeni plazmā, parasti 24 stundu laikā. Ja ārstēšanu uzsāka pirms neatgriezenisku smadzeņu bojājumu izveidošanās, pacientu augšanas process un psihomotorā attīstība noritēja pilnīgi normāli.

Pacientiem ar organisku acidēmiju (jaundzimušajiem un ne tikai jaundzimušajiem) ārstēšana ar karglumīnskābi izraisīja strauju amonjaka līmeņa pazemināšanos plazmā, samazinot neiroloģisku komplikāciju risku.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Karglumīnskābes farmakokinētiskā iedarbība tika pētīta veseliem brīvprātīgiem vīriešiem, izmantojot gan radioaktīvi iezīmētas, gan neiezīmētas zāles.

Uzsūkšanās

Uzskata, ka, saņemot perorāli vienreizēju karglumīnskābes devu 100 mg/kg ķermeņa masas, uzsūcas apmēram 30 % karglumīnskābes. 12 brīvprātīgajiem, saņemot šādas devas karglumīnskābes tabletes, maksimālā plazmas koncentrācija 2,6 µg/ml (mediāna; robežās no 1,8 līdz 4,8) tika sasniegta pēc 3 stundām (mediāna; robežās no 2 līdz 4 stundām).

Izkliede

Karglumīnskābes plazmas eliminācijas liknei ir divas fāzes – ātrai fāzei, kas ir 12 pirmās stundas pēc zāļu devas ieņemšanas, seko lēnā fāze (beigu eliminācijas pusperiods līdz 28 stundām). Difūzija eritrocītos nenotiek. Karglumīnskābes saistīšanās ar proteīniem nav noteikta.

Biotransformācija

Daļa karglumīnskābes metabolizējas. Domājams, ka atkarībā no aktivitātes, tās sadalīšanās procesā sākotnēji piedalās zarnu baktēriju flora, tādējādi veicinot dažāda līmeņa metabolismu molekulās. Viens no identificētajiem metabolītiem fēcēs ir glutamīnskābe. Metabolīti ir nosakāmi plazmā, maksimālā to koncentrācija plazmā ir pēc 36–48 stundām un ļoti lēni tā samazinās (eliminācijas pusperiods aptuveni 100 stundas).

Karglumīnskābes metabolisma galaprodukts ir oglekļa dioksīds, kas eliminējas caur plaušām.

Eliminācija

Saņemot perorāli vienreizēju karglumīnskābes devu 100 mg/kg ķermeņa masas, 9 % devas neizmainītā veidā izdalījās ar urīnu un līdz 60 % ar fēcēm.

Visu vecuma grupu pacientiem, no jaundzimušajiem līdz pusaudžiem, kurus ārstēja ar dažādām diennakts devām (7–122 mg/kg/dienā), noteica karglumīnskābes līmeni plazmā. Tā diapazons atbilda veselu pieaugušu cilvēku rādītājiem, arī jaundzimušajiem. Neatkarīgi no diennakts devas līmenis lēni samazinājās 15 stundu laikā līdz apmēram 100 ng/ml līmenim.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Karglumīnskābes farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem salīdzināja ar pacientiem ar normālu nieru darbību pēc karglumīnskābes 40 mg/kg vai 80 mg/kg vienas devas iekšķīgas lietošanas. Karglumīnskābes C_{max} un AUC_{0-T} ir apkopota nākamajā tabulā. AUC_{0-T} ģeometriskā vidējā lieluma attiecība (90% TI) pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem attiecībā pret atbilstīgiem kontroles grupas pacientiem ar normālu nieru darbību bija attiecīgi aptuveni 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) un 6,9 (4,79; 9,96). Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nieru klīrenss (CLr) samazinājās attiecīgi 0,79, 0,53 un 0,15 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Tiek uzskatīts, ka karglumīnskābes FK izmaiņas nieru darbības traucējumu gadījumā ir klīniski nozīmīgas, un pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama devas pielāgošana [skatīt 4.2. apakšpunktu “Devas un lietošanas veids”].

Karglumīnskābes vidējā ($\pm$ SN) C_{max} un AUC_{0-T} pēc karglumīnskābes 80 mg/kg vai 40 mg/kg vienas devas iekšķīgas lietošanas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un atbilstīgiem kontroles grupas pacientiem ar normālu nieru darbību

PK parametri	Normāla darbība (1a) N = 8	Viegli traucējumi N = 7	Vidēji smagi traucējumi N = 6	Normāla darbība (1b) N = 8	Smagi traucējumi N = 6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
C_{max} (ng/ml)	2982,9 (552,1)	5056,1 (2074,7)	6018,8 (2041,0)	1890,4 (900,6)	8841,8 (4307,3)
AUC_{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. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģijas pētījumi parāda, ka karglumīnskābe, lietojot 250, 500, 1000 mg/kg devas iekšķīgi, statistiski ticami neietekmē elpošanas sistēmu, centrālo nervu sistēmu un sirds-asinsvadu sistēmu.

Genotoksicitātes testi *in vitro* (Ames tests, cilvēka limfocītu metafāzes analīze) un *in vivo* (mikrokodoliņu testi žurkām) neliecina par ievērojamu karglumīnskābes mutagēno aktivitāti.

Vienreizējas karglumīnskābes devas perorāli līdz 2800 mg/kg un intravenozi līdz 239 mg/kg pieaugušām žurkām neizraisīja nāvi vai citus patoloģiskus klīniskos simptomus. Ievadot karglumīnskābi 18 dienas perorāli jaundzimušām žurkām un 26 dienas žurku jaunuļiem, – tika noteikts līmenis bez ietekmes (*No Observed Effect Level (NOEL)*)- 500 mg/kg/dienā, un līmenis bez nevēlamām blakusparādībām (*No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)*)- 1000 mg/kg/dienā,.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Pētījumos ar žurkām un trušiem netika gūti pierādījumi par embriotoksicitāti, fetotoksicitāti vai teratogenitāti līdz mātītei toksiskām devām, kas salīdzinājumā ar cilvēkiem žurkām ir piecdesmit reižu augstāka un trušiem septiņas reizes augstāka iedarbība. Karglumīnskābe izdalās laktējošu žurku pienā un, kaut arī mazuļu attīstības parametrus tas neietekmēja, bija vērojama ietekme uz mazuļu ķermeņa masu/ķermeņa masas pieaugumu zīdītiem mazuļiem no mātītes, kas saņēma devu 500 mg/kg/dienā, un lielāka mirstība zīdītiem mazuļiem no mātītes, kas saņēma 2000 mg/kg/dienā – devu, kas bija mātītei toksiska. Sistēmiskā iedarbība uz dzīvnieku reproduktīvo sistēmu, saņemot devu 500 un 2000 mg/kg/dienā, bija divdesmit piecas reizes un septiņdesmit reižu lielāka salīdzinājumā ar paredzamo iedarbību uz cilvēkiem.

Nav veikti pētījumi par karglumīnskābes kancerogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija stearilfumarāts
B tipa krospovidons
Kopovidons K 28

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

36 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisters (Al/Al), iepakots kartona kastītē.

Iepakojumā 12 vai 60 disperģējamās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami..

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību .

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2017. 23. jūnijā
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. 28 marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē (EMA):
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSURs)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kuri publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 12 TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ucedane 200 mg disperģējamās tabletes
carglumic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 disperģējamās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzlabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/17/1202/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ucedane 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 60 TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ucedane 200 mg disperģējamās tabletes
carglumic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 disperģējamās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzlabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/17/1202/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ucedane 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ucedane 200 mg disperģējamās tabletes
(carglumic acid)

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Eurocept International BV (Lucane Pharma)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ucedane 200 mg disperģējamās tabletes carglumic acid

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ucedane un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ucedane lietošanas
3. Kā lietot Ucedane
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ucedane
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ucedane, un kādam nolūkam to lieto

Ucedane var palīdzēt novērst pārāk augstu amonjaka līmeni plazmā (paaugstināts amonjaka līmenis asinīs). Amonjaks ir īpaši toksisks galvas smadzenēm, un smagos gadījumos tas izraisa samaņas traucējumus un komu.

Pārāk augsts amonjaka līmenis plazmā (hiperamonēmija) var rasties:

- ja organismā netiek sintezēts īpašais aknu enzīms N-acetilglutamāta sintāze. Pacientiem ar šo reto slimību nenotiek liekā slāpekļa, kas rodas organismā pēc proteīnu lietošanas uzturā, izvadīšana.
Ar šo slimību pacients slimo visu mūžu, tādēļ šī ārstēšana ir nepieciešama visu mūžu.
- ja pacientam ir izovaleriānskābes acidēmija, metilmalonskābes acidēmija vai propionskābes acidēmija. Pacientiem, kam ir kāds no šiem traucējumiem, ārstēšana nepieciešama hiperamonēmijas krīzes laikā.

2. Kas Jums jāzina pirms Ucedane lietošanas

Nelietojiet Ucedane šādos gadījumos:

Ja Jums ir alerģija pret karglumīnskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) Ucedane sastāvdaļu. Nelietojiet Ucedane bērna barošanas ar krūti laikā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ucedane lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ucedane drīkst lietot tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze metabolisma traucējumu ārstēšanā.

Uzsākot ilglaicīgu ārstēšanu, ārsts novērtēs Jūsu individuālo jutību uz karglumīnskābi. Devu nosaka individuāli, lai saglabātu normālu amonjaka līmeni plazmā.

Ārsts var parakstīt Jums lietot papildu arginīnu vai noteikt ierobežotu proteīnu lietošanu uzturā.

Lai novērotu Jūsu stāvokli un ārstēšanas rezultātus, ārsts var nozīmēt regulārus aknu, nieru, sirds un asins izmeklējumus.

Citu zāļu lietošana un Ucedane

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ucedane kopā ar uzturu un dzērienu

Ucedane jālieto iekšķīgi pirms ēdienreizēm vai barošanas.

Tabletes jādisperģē vismaz 5 līdz 10 ml ūdens un uzreiz jāizlieto.

Suspensijai ir nedaudz skāba garša.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ucedane ietekme uz grūtniecību un nedzimušu bērnu nav zināma.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav veikti pētījumi par karglumīnskābes izdalīšanos mātes pienā sievietēm. Tomēr, tā kā karglumīnskābe tika konstatēta pienā pētījumos ar žurkām, ar potenciālu toksisku ietekmi uz to zīdītajiem mazuliem, Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Ucedane.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināma ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ucedane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) maksimālajā dienas devā,- būtībā tās ir “ nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ucedane

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva:

sākuma diennakts deva parasti ir 100 mg uz kilogramu ķermeņa masas līdz maksimāli 250 mg uz kilogramu ķermeņa masas (piemēram, ja Jūsu ķermeņa masa ir 10 kg, Jums jālieto 1 grams jeb 5 tabletes dienā).

Pacientiem, kam ir N-acetilglutamāta sintāzes deficīts, lietojot zāles ilglaicīgi, diennakts deva parasti ir diapazonā no 10 mg līdz 100 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

Ārsts noteiks Jums piemērotu devu, lai saglabātu normālu amonjaka līmeni asinīs.

Ucedane drīkst ievadīt TIKAI caur muti vai caur barošanas zondi kuņģī (izmantojot šļirci, ja nepieciešams).

Ja pacientam iestājusies hiperamonēmiskā koma, Ucedane strauji jāievada ar šļirci caur zondi, kas ievadīta pacienta barošanai.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, pastāstiet par to ārstam. Dienas deva Jums ir jāsamazina.

Ja esat lietojis Ucedane vairāk nekā noteikts

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu..

Ja esat aizmirsis lietot Ucedane

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Ucedane

Nepārtrauciet Ucedane lietošanu, neinformējot par to ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par šādām blakusparādībām: ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem), retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem), reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem), ļoti reti (var skart ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- *Bieži*: pastiprināta svīšana
- *Retāk*: bradikardija (palēnināta sirdsdarbība), caureja, drudzis, palielināts transamināžu līmenis, vemšana
- *Nav zināms*: izsitumi

Ja novērojat blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ucedane

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc “Derīgs līdz”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ucedane satur

- Aktīvā viela ir karglumīnskābe. Katra tablete satur 200 mg karglumīnskābes.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts (skatīt 2. punktu “Ucedane satur nātriju”), mannīts, kopovidons K28, B tipa krospovidons.

Ucedane ārējais izskats un iepakojums

Ucedane disperģējamās tabletes ir iegarenas, baltas un abpusēji izliektas ar trīs dalījuma līnijām abās pusēs un iegravētu „L/L/L/L” vienā pusē.

Tablete ir aptuveni 17 mm gara un 6 mm plata.

Tableti var sadalīt četrās vienādās devās.

Tabletes ir pieejamas alumīnija/alumīnija blisteros, kas iepakoti kartona kastītē.
Iepakojumā ir 12 vai 60 disperģējamās tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami..

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

Ražotājs

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Deutschland

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

Eesti

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Ελλάδα

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

España

Lucane Pharma

Lietuva

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Lucane Pharma
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: +46 824 36 60
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

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: +46 824 36 60
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: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

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: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Sverige

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.