

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ucedane 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Tabletki w kształcie wydłużonym, białe i obustronnie wypukłe, z trzema liniami podziału po obu stronach i wytłoczonym napisem „L/L/L/L” po jednej stronie. Przybliżone wymiary tabletki to 17 mm długości i 6 mm szerokości.

Tabletkę można podzielić na cztery równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ucedane jest wskazany w leczeniu:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Ucedane należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu chorób metabolicznych.

Dawkowanie:

- w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej:

W oparciu o doświadczenia kliniczne leczenie można rozpocząć już od pierwszego dnia życia. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc. Następnie wielkość dawki powinna być dostosowana indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).
Przy przewlekłym stosowaniu leku może nie być konieczne zwiększenie dawki w celu dostosowania jej do masy ciała, tak długo jak zapewniona jest dostateczna kontrola stężenia amoniaku. Dawki dobowe wynoszą od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc.

Próba wrażliwości na leczenie kwasem kargluminowym

Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia zalecane jest wykonanie próby indywidualnej wrażliwości pacjenta na działanie kwasu kargluminowego. Na przykład:

- u dzieci w stanie śpiączki należy rozpocząć od podawania dawki 100 do 250 mg/kg mc./dobę i oznaczać stężenie amoniaku co najmniej przed każdym podaniem leku; stężenie amoniaku powinno ulec normalizacji w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia podawania leku,
- u pacjentów z hiperamonemią średnio nasiloną należy podać dawkę próbną od 100 do 200 mg/kg mc./dobę przez 3 dni, stosując dietę o stałej zawartości białek, i wykonywać regularne

oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu (przed jedzeniem i 1 godzinę po jedzeniu); dostosować odpowiednio dawkę leku w celu utrzymania normalnego stężenia amoniaku w osoczu.

- w kwasicy izowalerianowej, metylomalonowej i propionowej:

Leczenie należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperamonemii u pacjentów z kwasicą organiczną. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg, w razie potrzeby do 250 mg/kg. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby utrzymać prawidłowe stężenie amoniaku w osoczu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:

Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Ucedane pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Wymagane jest dostosowanie dawkowania do wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*).

- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30–59 ml/min)
 - Zalecana dawka początkowa wynosi od 50 mg/kg/dobę do 125 mg/kg/dobę u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną niedoborem syntazy *N*-acetyloglutaminianowej (NAGS, ang. *N-acetylglutamate synthase*) lub kwasicą organiczną.
 - Przy stosowaniu długoterminowym dawka dobową będzie wynosić od 5 mg/kg/dobę do 50 mg/kg/dobę i należy dostosować ją indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR ≤ 29 ml/min)
 - Zalecana dawka początkowa wynosi od 15 mg/kg/dobę do 40 mg/kg/dobę u pacjentów z hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS lub kwasicą organiczną.
 - Przy stosowaniu długoterminowym dawka dobową będzie wynosić od 2 mg/kg/dobę do 20 mg/kg/dobę i należy dostosować ją indywidualnie w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Ucedane w leczeniu dzieci i młodzieży (od urodzenia do 17 roku życia) z ostrą lub przewlekłą hiperamonemią spowodowaną niedoborem NAGS i ostrą hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą propionową lub kwasicą metylomalonową; na podstawie tych danych dostosowanie dawkowania u noworodków nie jest uznawane za konieczne.

Sposób podawania

Ten lek jest przeznaczony WYŁĄCZNIE do stosowania doustnego (połknięcie lub podanie przez zgłąbniak nosowo-żołądkowy z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).

Na podstawie danych farmakokinetycznych i doświadczeń klinicznych zaleca się dzielenie całkowitej dobowej dawki leku na dwie do czterech dawek, podawanych przed posiłkami lub karmieniem dziecka. Dzielenie tabletek na pół umożliwia w większości przypadków uzyskanie wymaganego dawkowania. Niekiedy użycie ćwiartki tabletki może pomóc w uzyskaniu dawkowania zalecanego przez lekarza.

Do tabletek należy dodać co najmniej 5-10 ml wody, do powstania zawiesiny i połknąć natychmiast lub podać szybko strzykawką przez zgłąbniak nosowo-żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W okresie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie leczenia

Stężenia amoniaku i aminokwasów w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Ze względu na niewielką liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu kargluminowego, zalecana jest systematyczna kontrola czynności wątroby, nerek i serca oraz badanie parametrów hematologicznych.

Zalecenia dietetyczne

W przypadku złej tolerancji białka może być wskazane ograniczenie jego podaży oraz suplementacja argininy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę produktu Ucedane należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Ucedane zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na maksymalną dawkę dobową, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu kargluminowego w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały minimalny wpływ na rozwój płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Chociaż nie wiadomo, czy kwas kargluminowy przenika do mleka matki, wykazano jego obecność w mleku samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Z tego względu w czasie zażywania kwasu kargluminowego przeciwwskazane jest karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszane poniższe działania niepożądane pogrupowano z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

- Działania niepożądane w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianu

Badania diagnostyczne	<i>Niezbyt często</i> : zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często</i> : zwiększenie potliwości <i>Nieznana</i> : wysypka

- Działania niepożądane w kwasicy organicznej

Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : bradykardia
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często</i> : biegunka, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i> : gorączka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Nieznana</i> : wysypka

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U jednego pacjenta leczonego kwasem kargluminowym, u którego dawka została zwiększona do 750 mg/kg mc./dobę, wystąpiły objawy zatrucia o charakterze reakcji sympatykomimetycznej: tachykardia, obfite pocenie się, wzmożone wydzielanie śluzu w oskrzelach, podwyższona temperatura ciała i niepokój ruchowy. Objawy te ustąpiły z chwilą zmniejszenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aminokwasy i pochodne; kod ATC: A16AA05.

Mechanizm działania

Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.

Wykazano *in vitro*, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano *in vivo*, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:

- i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,
- ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny niż N-acetyloglutaminian na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytosolu.

Działanie farmakodynamiczne

Inne badania przeprowadzono na szczurach w różnych warunkach doświadczalnych prowadzących do zwiększenia podaży amoniaku (głodzenie, dieta bezbiałkowa lub wysokobiałkowa). Stwierdzono, że kwas kargluminowy powoduje zmniejszenie stężeń amoniaku we krwi oraz zwiększenie stężeń mocznika we krwi i w moczu, przy czym wystąpił znaczne zwiększenie ilości aktywności syntetazy karbamoilofosforanowej w wątrobie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że u pacjentów z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej kwas kargluminowy powoduje szybką normalizację stężeń amoniaku w osoczu, zazwyczaj w ciągu 24 godzin. Jeśli leczenie podjęto przed wystąpieniem nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, obserwowano normalny wzrost i rozwój psychoruchowy pacjentów.

U pacjentów z kwasicami organicznymi (noworodków i nie-noworodków) leczenie kwasem kargluminowego powodowało szybkie zmniejszanie stężenia amoniaku w osoczu, obniżając ryzyko powikłań neurologicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne kwasu kargluminowego były badane u zdrowych ochotników płci męskiej przy wykorzystaniu zarówno produktu znakowanego radioizotopem, jak i produktu nie znakowanego.

Wchłanianie

Szacuje się, że po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, wchłania się około 30% kwasu kargluminowego. Przy tym poziomie dawki u 12 ochotników, którzy otrzymywali tabletki kwasu kargluminowego, stężenie leku w osoczu osiągnęło wartość maksymalną 2,6 µg/ml (wartość średnia; zakres wartości 1,8-4,8) po 3 godzinach (wartość średnia; zakres wartości 2-4).

Dystrybucja

Krzywa eliminacji kwasu kargluminowego z osocza jest dwufazowa, z fazą szybką obejmującą 12 godzin po podaniu leku, po której następuje faza powolna (końcowy okres półtrwania do 28 godzin).

Nie występuje wnikanie leku do erytrocytów na drodze dyfuzji. Nie stwierdzono wiązania leku z białkami osocza.

Biotransformacja

Część kwasu kargluminowego jest metabolizowana. Proponowany mechanizm przemiany materii zakłada, że zależnie od aktywności bakteryjna flora jelitowa może inicjować proces rozkładu, doprowadzając do wytworzenia różnych produktów przemiany materii cząsteczki leku. Jednym z metabolitów zidentyfikowanych w kale jest kwas glutaminowy. Metabolity można wykryć w osoczu krwi w stężeniu maksymalnym po upływie 36-48 godzin przy bardzo powolnym spadku stężenia (okres półtrwania około 100 godzin).

Końcowym produktem przemiany materii kwasu kargluminowego jest dwutlenek węgla usuwany przez płuca.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 100 mg/kg masy ciała, 9% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, a do 60% dawki z kałem.

Stężenia kwasu kargluminowego w osoczu oznaczano u pacjentów ze wszystkich grup wiekowych, od noworodków po osoby w wieku dojrzewania, leczonych różnymi dawkami dobowymi (7-122 mg/kg mc./dobę). Zakres stężeń był zgodny z mierzonymi u zdrowych osób dorosłych, nawet w przypadku noworodków. Niezależnie od dawki dobowej, stężenia zmniejszały się powoli w ciągu 15 godzin do poziomu około 100 ng/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetykę kwasu kargluminowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek porównano z tą u osób z prawidłową czynnością nerek, po podaniu doustnym jednej dawki produktu kwasu kargluminowego 40 mg/kg lub 80 mg/kg. Podsumowanie C_{max} i AUC_{0-T} kwasu kargluminowego znajduje się w tabeli niżej. Stosunki średnich geometrycznych (90% CI) AUC_{0-T} u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do wartości u odpowiednio dobranych osób kontrolnych z prawidłową czynnością nerek wynosiły odpowiednio około 1,8 (1,34, 2,47), 2,8 (2,17, 3,65) i 6,9 (4,79, 9,96). Klirens nerkowy (CL_r) zmniejszył się odpowiednio 0,79-, 0,53- i 0,15-krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do wartości u osób z prawidłową czynnością nerek. Zmiany farmakokinetyki kwasu kargluminowego towarzyszące zaburzeniom czynności nerek uważa się za klinicznie istotne, a dostosowanie dawek byłoby uzasadnione u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [patrz „Dawkowanie” i „Sposób podawania” (4.2)].

Średnie wartości (± SD) C_{max} i AUC_{0-T} kwasu kargluminowego po podaniu jednej doustnej dawki produktu kwasu kargluminowego 80 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u odpowiednio dobranych osób kontrolnych z prawidłową czynnością nerek

Parametry farmakokinetyczne	Prawidłowa czynność (1a) N = 8	Łagodne zaburzenia N = 7	Umiarkowane zaburzenia N = 6	Prawidłowa czynność (1b) N = 8	Ciężkie zaburzenia 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)	28 312,7 (6204,1)	53 559,3 (20 267,2)	80 543,3 (22 587,6)	20 212,0 (6185,7)	144 924,6 (65 576,0)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że kwas kargluminowy podawany doustnie w dawkach 250, 500, 1000 mg/kg mc. nie wpływa w sposób statystycznie znamieny na oddychanie, ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy.

Kwas kargluminowy nie wykazywał istotnej aktywności mutagennej w szeregu testów genotoksyczności wykonanych *in vitro* (test Ames, analiza metafaz limfocytów ludzkich) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u szczura).

Przy podawaniu pojedynczych dawek kwasu kargluminowego do 2800 mg/kg mc. doustnie i 239 mg/kg mc. dożylnie dorosłym szczurom nie stwierdzono przypadków śmiertelnych lub występowania nieprawidłowych objawów klinicznych. U nowonarodzonych szczurów otrzymujących codziennie kwas kargluminowy dożołądkowo przez okres 18 dni, a także u młodych szczurów otrzymujących codziennie kwas kargluminowy przez okres 26 tygodni, jako poziom, przy którym nie obserwuje się działania, (ang. NOEL = No Observed Effect Level) wyznaczono dawkę

500 mg/kg/dobę, a jako poziom, przy którym nie obserwuje się działania szkodliwego, (ang. NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) wyznaczono dawkę 1000 mg/kg/dobę.

Nie stwierdzono niekorzystnego działania na płodność mężczyzn lub kobiet. U szczurów i królików nie uzyskano dowodów embriotoksyczności, toksyczności dla płodu lub teratogenności leku do poziomu dawek działających toksycznie na samice ciężarne, stanowiących 50-krotność dawki dla człowieka w przypadku szczurów i 7-krotność dawki dla człowieka w przypadku królików. Kwas kargluminowy jest wydzielany do mleka matki u szczurów w okresie laktacji, a chociaż nie stwierdzono wpływu na rozwój potomstwa, zaobserwowano pewien wpływ na masę ciała / przyrost masy ciała u potomstwa karmionego mlekiem przez samice otrzymujące dawkę leku 500 mg/kg/dobę oraz wyższą śmiertelność potomstwa karmionego przez samice otrzymujące dawkę 2000 mg/kg/dobę, która stanowiła dawkę toksyczną dla samic. U samic karmiących ekspozycja układowa na lek po dawkach 500 i 2000 mg/kg/dobę stanowiła 25-krotność i 70-krotność oczekiwanej ekspozycji u człowieka.

Nie wykonano badania rakotwórczości kwasu kargluminowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarany
Krospowidon typu B
Kopowidon K 28

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Al/Al) pakowane w tekturowe pudełko.

Opakowanie zawierające 12 lub 60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1202/001 (60 tabletek)

EU/1/17/1202/002 (12 tabletek)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 marca 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Eurocept International BV
Tragans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE 12 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ucedane 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
kwas kargluminowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

12 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1202/002

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ucedane 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE 60 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ucedane 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
kwas kargluminowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1202/001

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ucedane 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ucedane 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
kwas kargluminowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eurocept International BV (Lucane Pharma)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Numer serii:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ucedane 200 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej kwas kargluminowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją przeczytać ponownie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ucedane i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ucedane
3. Jak stosować lek Ucedane
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ucedane
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ucedane i w jakim celu się go stosuje

Lek Ucedane może ułatwić usuwanie nadmiernej ilości amoniaku z osocza (podwyższone stężenie amoniaku we krwi). Amoniak jest szczególnie toksyczny dla mózgu i w ciężkich przypadkach wywołuje zaburzenia świadomości oraz śpiączkę.

Hiperamonemia może być spowodowana:

- brakiem specyficznego, występującego w wątrobie enzymu, syntazy N-acetyloglutaminianowej. Pacjenci, u których występuje to rzadkie zaburzenie, nie są w stanie wydalać produktu przemiany azotu, który ulega nagromadzeniu po spożyciu białka. Choroba utrzymuje się przez całe życie pacjenta i z tego powodu także leczenie jest potrzebne przez całe życie.
- kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową. Pacjenci, u których występuje jedną z tych chorób, wymagają leczenia w czasie napadów hiperamonemii.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ucedane

Kiedy nie stosować leku Ucedane:

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas kargluminowy lub którykolwiek z pozostałych składników Ucedane (wymienionych w punkcie 6).

Nie należy przyjmować leku Ucedane w okresie karmienia piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ucedane należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Leczenie lekiem Ucedane powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń metabolicznych.

Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia, lekarz prowadzący oceni indywidualną reakcję organizmu pacjenta na działanie kwasu kargluminowego.

Konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki leku w celu utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku w osoczu.

Lekarz prowadzący może przepisać zażywanie argininy jako leku uzupełniającego, lub zalecić ograniczenie zawartości białka w diecie.

Lekarz może regularnie badać wątrobę, nerki, serce i krew pacjenta, aby kontrolować przebieg choroby i leczenia.

Lek Ucedane a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować .

Stosowanie leku Ucedane z jedzeniem i piciem

Ucedane należy przyjmować doustnie przed posiłkiem lub karmieniem.

Tabletki należy rozpuścić w co najmniej 5 do 10 ml wody. Zażywać bezpośrednio po rozpuszczeniu.

Zawiesina ma nieco kwaskowaty smak.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Ucedane na przebieg ciąży i dziecko w łonie matki nie jest znany.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Przenikanie kwasu kargluminowego do mleka matki nie zostało zbadane u kobiet. Niemniej, ponieważ stwierdzono obecność kwasu kargluminowego w mleku samic szczura w okresie laktacji z potencjalnymi oddziaływaniami toksycznymi na potomstwo karmione mlekiem matki, nie należy karmić dziecka piersią w przypadku zażywania leku Ucedane.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn nie jest znany.

Ucedane zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na maksymalną dawkę dobową, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ucedane

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku:

Początkowa dobową dawkę leku wynosi zazwyczaj 100 mg na kilogram masy ciała, najwyżej do 250 mg na kilogram masy ciała (np. jeśli pacjent waży 10 kg, powinien zażyć 1 g na dobę, czyli 5 tabletek).

U pacjentów chorych na niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej, w przebiegu leczenia długotrwałego dobową dawkę mieści się zazwyczaj w zakresie od 10 mg do 100 mg na kilogram masy ciała.

Lekarz prowadzący określi dawkę dla pacjenta odpowiednią do utrzymania prawidłowego stężenia amoniaku we krwi.

Lek Ucedane należy podawać WYŁĄCZNIE doustnie lub przez zgłębnik do żołądka (z użyciem strzykawki, jeśli jest to konieczne).

Jeśli pacjent znajduje się w stanie śpiączki hiperamonemicznej, lek Ucedane podaje się wtłaczając szybko ze strzykawki przez rurkę stosowaną do karmienia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek muszą poinformować o tym lekarza. Dawkę dobową należy zmniejszyć.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ucedane

Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Ucedane

Nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Ucedane

Nie należy przerywać przyjmowania leku Ucedane nie informując o tym lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podane niżej działania niepożądane zgłaszano: bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób), często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób), niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób), rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób), bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób) i z nieznaną częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- *Często*: zwiększenie potliwości
- *Niezbyt często*: bradykardia (zmniejszenie częstości bicia serca), biegunka, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wymioty
- *Nieznana częstość*: wysypka

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ucedane

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ucedane

- Substancją czynną leku jest kwas kargluminowy. Każda tabletką zawiera 200 mg kwasu kargluminowego.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylofumaran (patrz punkt 2 „Ucedane zawiera sól”), mannitol, kopowidon K28, krospowidon typu B.

Jak wygląda lek Ucedane i co zawiera opakowanie

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Ucedane są w kształcie wydłużonym, białe i obustronnie wypukłe, z trzema liniami podziału po obu stronach i wytłoczonym napisem „L/L/L/L” po jednej stronie.

Przybliżone wymiary tabletki to 17 mm długości i 6 mm szerokości.

Tabletkę można podzielić na cztery równe dawki.

Tabletki dostępne są w blisterach wykonanych z aluminium/aluminium, pakowanych w tekturowe pudełko.

Opakowanie zawiera 12 lub 60 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

Wytwórca

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Malta

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

info@frostpharma.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@lucanepharma.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji

Leków: <http://www.ema.europa.eu>.