

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ucedane 200 mg compresse dispersibili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di acido caglumico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.

Le compresse sono di colore bianco, di forma ovale e biconvesse, con tre incisioni su entrambi i lati e la dicitura "L/L/L/L" stampata su un lato. Le dimensioni approssimative delle compresse sono 17 mm di lunghezza e 6 mm di larghezza.

La compressa può essere divisa in quattro **dosi** uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ucedane è indicato nel trattamento di:

- iperammonemia dovuta alla deficienza primaria di N-acetilglutammatosintasi;
- iperammonemia dovuta ad acidemia isovalerica;
- iperammonemia dovuta ad acidemia metilmalonica;
- iperammonemia dovuta ad acidemia propionica.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ucedane deve iniziare sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi metabolici.

#### Posologia

- Per la deficienza di N-acetilglutammato sintasi:

Sulla base dell'esperienza clinica, il trattamento può iniziare già a partire dal primo giorno di vita.

La dose giornaliera iniziale deve essere di 100 mg/kg, se necessario fino a 250 mg/kg.

Dovrà poi essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma (vedere paragrafo 4.4).

A lungo termine può non essere necessario aumentare la dose in base al peso corporeo, fin quando non sia stato raggiunto un adeguato controllo metabolico; la posologia giornaliera è compresa tra 10 mg/kg e 100 mg/kg.

#### *Test di reazione all'acido caglumico*

Si consiglia di verificare le risposte individuali all'acido caglumico prima di iniziare un trattamento a lungo termine. Ad esempio

- Nel bambino comatoso, iniziare con una dose di 100 - 250 mg/kg/die e misurare la concentrazione di ammoniaca nel plasma almeno prima di ogni somministrazione. Questa dovrebbe normalizzarsi alcune ore dopo l'inizio del trattamento con Ucedane.
- Ad un paziente con iperammonemia moderata, somministrare una dose di prova 100 - 200 mg/kg/die per 3 giorni con una somministrazione costante di proteine; eseguire ripetute

determinazioni della concentrazione di ammoniaca nel plasma (prima e 1 ora dopo i pasti); adattare la dose per mantenere normali livelli di ammoniaca nel plasma.

- Per l'acidemia isovalerica, metilmalonica, propionica:

Il trattamento deve essere iniziato in presenza di iperammonemia in pazienti affetti da acidemia organica. La dose iniziale giornaliera deve essere di 100 mg/kg, sino a un massimo di 250 mg/kg, se necessario.

In seguito, la dose deve essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma (vedere paragrafo 4.4). Compromissione renale:

Si consiglia cautela nella somministrazione di Ucedane a pazienti con funzionalità renale compromessa.

È necessario un aggiustamento del dosaggio in base alla GFR.

- Pazienti con compromissione renale moderata (GFR 30-59 ml/min)

- La dose iniziale raccomandata è compresa tra 50 mg/kg/die e 125 mg/kg/die per i pazienti che presentano iperammoniemia dovuta a deficit di NAGS o acidemia organica.
- Nell'uso a lungo termine la dose giornaliera sarà compresa tra 5 mg/kg/die e 50 mg/kg/die e dovrà essere aggiustata individualmente per mantenere normali livelli plasmatici di ammoniaca.

- Pazienti con compromissione renale grave (GFR  $\leq$  29 ml/min)

- La dose iniziale raccomandata è compresa tra 15 mg/kg/die e 40 mg/kg/die per i pazienti che presentano iperammoniemia dovuta a carenza di NAGS o acidemia organica,
- Nell'uso a lungo termine, la dose giornaliera sarà compresa tra 2 mg/kg/die e 20 mg/kg/die e dovrà essere aggiustata individualmente per mantenere normali livelli plasmatici di ammoniaca.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Ucedane per il trattamento di pazienti pediatrici (dalla nascita ai 17 anni di età) con iperammoniemia acuta o cronica dovuta a deficit di NAGS e iperammoniemia acuta dovuta a IVA, PA o MMA sono state stabilite e, sulla base di questi dati, non sono ritenuti necessari aggiustamenti della posologia nei neonati.

#### Modo di somministrazione

Questo farmaco è SOLO per uso orale (per ingestione o con siringa tramite sonda nasogastrica, se necessario).

Sulla base dei dati farmacocinetici e dell'esperienza clinica, si consiglia di dividere la dose giornaliera totale in due o quattro dosi da somministrare prima dei pasti o prima di assumere cibo. Spezzando le compresse a metà è possibile adattare la posologia in base alle specifiche necessità. All'occorrenza, può essere utile frazionare le compresse in quarti al fine di correggere la posologia prescritta dal medico.

Le compresse devono essere disperse in almeno 5-10 ml d'acqua e ingerite immediatamente o somministrate mediante iniezione rapida con siringa tramite sonda nasogastrica.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. L'allattamento con latte materno durante l'assunzione di acido caglumico è controindicato (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Monitoraggio terapeutico*

I livelli di ammoniaca e di aminoacidi nel plasma devono restare entro i limiti normali.

Vista la scarsa disponibilità di dati sulla sicurezza dell'acido caglumico, si raccomanda il controllo sistematico della funzionalità di fegato, reni e cuore, nonché dei parametri ematologici.

##### *Gestione nutrizionale*

In caso di scarsa tolleranza alle proteine, si consiglia la riduzione dell'apporto proteico e la somministrazione di arginina.

##### *Uso in pazienti con compromissione renale*

La dose di Ucedane deve essere ridotta nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

##### *Ucedane contiene sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose massima giornaliera, vale a dire è essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Per l'acido caglumico non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze a rischio.

Gli studi su animali hanno evidenziato tossicità minima per lo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

##### Allattamento

Sebbene non sia noto se l'acido caglumico venga secreto nel latte materno, ne è stata dimostrata la presenza nel latte delle femmine di ratto in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'allattamento con latte materno è controindicato durante l'assunzione di acido caglumico (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse segnalate sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi ed organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

- Effetti indesiderati nella deficienza di N-acetilglutammato sintasi

Esami diagnostici	<i>Non comune</i> : aumento delle transaminasi
-------------------	--

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune</i> : aumento della sudorazione <i>Non nota</i> : eruzione cutanea
---	---

- Effetti indesiderati nell'acidemia organica

Patologie cardiache	<i>Non cumune</i> : bradicardia
Patologie gastrointestinali	<i>Non comuni</i> : diarrea, vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non comune</i> : piressia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non nota</i> : eruzione cutanea

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

In un paziente trattato con acido caglumico, in cui la dose è stata aumentata a 750 mg/kg/die, sono stati riscontrati sintomi di intossicazione caratterizzati come reazione simpatomimetica: tachicardia, sudorazione intensa, secrezione bronchiale accresciuta, aumento della temperatura corporea ed irrequietezza. Questi sintomi scomparivano una volta ridotta la dose.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: aminoacidi e derivati; codice ATC: A16AA05.

#### Meccanismo d'azione

L'acido caglumico è un analogo strutturale dell'N-acetilglutammato, un attivatore naturale della carbamoilfosfatosintetasi, il primo enzima del ciclo dell'urea.

È stato dimostrato *in vitro* che l'acido caglumico attiva la carbamoilfosfatosintetasi del fegato. Nonostante una minore affinità della carbamoilfosfatosintetasi per l'acido caglumico rispetto all'N-acetilglutammato, è stato dimostrato che l'acido caglumico *in vivo* stimola la carbamoilfosfatosintetasi, rivelandosi molto più efficace dell'N-acetilglutammato nella protezione contro l'intossicazione da ammoniaca nei ratti. Ciò è spiegabile con le seguenti osservazioni:  
 i) la membrana mitocondriale è più facilmente permeabile per l'acido caglumico rispetto all'N-acetilglutammato;  
 ii) l'acido caglumico è più resistente dell'N-acetilglutammato all'idrolisi da parte dell'amminoacilasi presente nel citosol.

#### Effetti farmacodinamici

Altri studi sono stati condotti nei ratti in condizioni sperimentali diverse, che hanno portato ad una maggiore disponibilità di ammoniaca (inedia, dieta priva o ricca di proteine). È stato dimostrato che l'acido caglumico diminuisce i livelli di ammoniaca nel sangue e aumenta i livelli di urea nel sangue e nell'urina, mentre il contenuto nel fegato di attivatori della carbamoilfosfatosintetasi risultava significativamente aumentato.

### Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con deficienza di N-acetilglutammatosintasi, si è osservato che l'acido caglumico induce una rapida normalizzazione dei livelli di ammoniaca nel plasma, in genere entro le 24 ore. Nei casi in cui il trattamento era stato iniziato prima di lesioni cerebrali permanenti, i pazienti hanno evidenziato crescita e sviluppo psicomotorio normali.

Nei pazienti affetti da acidemia organica (neonati e non neonati), il trattamento con acido caglumico induce una rapida diminuzione dei livelli plasmatici di ammoniaca, riducendo il rischio di complicanze neurologiche.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica dell'acido caglumico è stata studiata in volontari maschi sani, utilizzando sia il prodotto radiomarcato che il prodotto non marcato.

### *Assorbimento*

Dopo una dose singola orale di 100 mg/kg di peso corporeo, si stima che venga assorbito circa il 30% dell'acido caglumico. A tale livello di dosaggio, in 12 volontari a cui è stato somministrato acido caglumico in compresse, si è avuto un picco di concentrazione plasmatica di 2,6 µg/ml (mediana; range 1,8-4,8) dopo 3 ore (mediana; range 2-4).

### *Distribuzione*

La curva di eliminazione plasmatica dell'acido caglumico è di tipo bifasico, con una fase rapida nell'arco delle prime 12 ore dopo la somministrazione, seguita da una fase lenta (emivita terminale fino a 28 ore).

La diffusione negli eritrociti è inesistente. Non è stato determinato il legame proteico.

### *Biotrasformazione*

Una parte di acido caglumico viene metabolizzata. Si ipotizza che, a seconda della sua attività, la flora batterica intestinale possa contribuire ad avviare il processo di degradazione, portando così a una variabilità nell'entità del metabolismo della molecola. Un metabolita identificato nelle feci è l'acido glutammico. I metaboliti sono rilevabili nel plasma con picco a 36-48 ore e un calo molto lento (emivita di circa 100 ore).

Il prodotto finale del metabolismo dell'acido caglumico è il biossido di carbonio, che viene eliminato attraverso i polmoni.

### *Eliminazione*

Dopo una dose orale singola di 100 mg/kg di peso corporeo, il 9% della dose viene escreto immodificato nell'urina e fino al 60% nelle feci.

I livelli di acido caglumico nel plasma sono stati misurati in pazienti di tutte le fasce d'età, da neonati ad adolescenti, trattati con varie dosi giornaliere (da 7 a 122 mg/kg/die). Il loro range era conforme a quelli misurati negli adulti sani, anche nei neonati. A prescindere dalla dose giornaliera, nel corso di 15 ore i livelli si sono lentamente ridotti attorno a 100 ng/ml.

### *Popolazioni speciali*

#### *Pazienti con compromissione renale*

La farmacocinetica dell'acido caglumico in soggetti con compromissione renale è stata confrontata con soggetti con funzionalità renale normale dopo somministrazione orale di una singola dose di acido caglumico 40 mg/kg o 80 mg/kg. La  $C_{max}$  e l'AUC<sub>0-T</sub> dell'acido caglumico sono riassunte nella tabella seguente. Il rapporto della media geometrica (IC 90%) dell'AUC<sub>0-T</sub> nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave rispetto a quello nei soggetti di controllo corrispondenti con funzionalità renale normale era pari rispettivamente a circa 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) e 6,9 (4,79; 9,96). La clearance renale (CL<sub>r</sub>) è diminuita rispettivamente di 0,79, 0,53 e 0,15 volte nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Si ritiene che le variazioni farmacocinetiche dell'acido caglumico

accompagnate da compromissione della funzionalità renale siano clinicamente rilevanti e che un aggiustamento del dosaggio sulla dose sarebbe giustificato nei soggetti con compromissione renale moderata e grave [vedere Posologia e modo di somministrazione (4.2)].

**$C_{max}$  e  $AUC_{0-T}$  medie ( $\pm DS$ ) dell'acido caglumico dopo somministrazione di una singola dose orale di acido caglumico 80 mg/kg o 40 mg/kg in soggetti con compromissione renale e in soggetti di controllo corrispondenti con funzionalità renale normale**

Parametri farmacocinetici	Funzionalità normale (1a) N=8	Compromissione lieve N=7	Compromissione moderata N=6	Funzionalità normale (1b) N=8	Compromissione grave N=6
	<b>80 mg/kg</b>		<b>40 mg/kg</b>		
$C_{max}$ (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 $\cdot$ 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 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi farmacologici sulla sicurezza hanno dimostrato che l'acido caglumico somministrato per via orale in dosi di 250, 500, 1.000 mg/kg non ha effetti statisticamente significativi sulla respirazione, sul sistema nervoso centrale e sull'apparato cardiovascolare.

L'acido caglumico non ha evidenziato un'attività mutagenica significativa in una serie di test di genotossicità eseguiti *in vitro* (test di Ames, analisi della metafase sui linfociti umani) e *in vivo* (test del micronucleo nel ratto).

Singole dosi di acido caglumico fino a 2800 mg/kg per via orale e 239 mg/kg per endovena non hanno indotto mortalità o sintomi clinici anomali nei ratti adulti. Nei ratti appena nati che hanno ricevuto una dose giornaliera di acido caglumico mediante sonda gastrica per 18 giorni e nei giovani ratti a cui è stato somministrato giornalmente acido caglumico per 26 settimane, non si è stabilito alcun parametro NOEL (No Observed Effect Level) a 500 mg/kg/die e il parametro NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato fissato a 1.000 mg/kg/die.

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile. Nei ratti e nei conigli, non è stata osservata evidenza di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità fino a dosi tossiche per la madre, che hanno comportato un'esposizione pari a cinquanta volte l'esposizione umana nei ratti e sette volte nei conigli. L'acido caglumico è secreto nel latte delle femmine di ratto in allattamento e sebbene non abbia influito sui parametri di sviluppo, sono stati riscontrati effetti sul peso corporeo / aumento ponderale dei neonati di ratto allattati da madri trattate con 500 mg/kg/die e una mortalità più elevata dei neonati di madri trattate con 2000 mg/kg/die, una dose che ha causato tossicità materna. Le esposizioni materne sistemiche dopo 500 e 2.000 mg/kg/die sono state pari a venticinque e settanta volte l'esposizione umana prevista.

Non è stato condotto alcuno studio di cancerogenità riguardo all'acido caglumico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina  
Mannitolo  
Silice colloidale anidra

Stearilfumarato di sodio  
Crosovidone tipo B  
Copovidone K 28

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (alluminio/alluminio) confezionati in scatola di cartone.

Confezione da 12 o 60 compresse dispersibili.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessun requisito speciale.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 2017  
Data del rinnovo più recente: 28 Marzo 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA), <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione (MAH) all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA DI CARTONE ESTERNA 12 COMPRESSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ucedane 200 mg compresse dispersibili  
acido caglumico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di acido caglumico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

12 compresse dispersibili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Esclusivamente ad uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1202/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ucedane 200 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA DI CARTONE ESTERNA 60 COMPRESSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ucedane 200 mg compresse dispersibili  
acido carglumico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse dispersibili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Esclusivamente ad uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1202/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ucedane 200 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ucedane 200 mg compresse dispersibili  
acido carglumico

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Ucedane 200 mg compresse dispersibili Acido carbamilico

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ucedane e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ucedane
3. Come prendere Ucedane
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ucedane
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Ucedane e a cosa serve

Ucedane può aiutare a eliminare livelli eccessivi di ammoniaca nel plasma (elevato livello di ammoniaca nel sangue). L'ammoniaca è particolarmente tossica per il cervello e, in casi gravi, può portare a ridotti livelli di coscienza e al coma.

L'iperammonemia (elevato livello di ammoniaca nel sangue) può essere causata:

- dalla mancanza di uno specifico enzima del fegato, la N-acetilglutammato sintasi. I pazienti affetti da questa rara patologia non sono in grado di eliminare i rifiuti metabolici azotati che si formano dopo l'assunzione di proteine. Questa patologia persiste durante l'intera vita del paziente e pertanto richiede il presente trattamento per tutta la vita.
- da acidemia isovalerica, metilmalonica o propionica. I pazienti affetti da una di queste forme della malattia necessitano di un trattamento durante le crisi di iperammonemia.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Ucedane

##### Non prenda Ucedane

- Se è allergico all'acido carbamilico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Ucedane (elencati al paragrafo 6).

Non prenda Ucedane durante l'allattamento.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ucedane.

Il trattamento con Ucedane deve iniziare sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi metabolici.

Il medico dovrà valutare la responsività individuale all'acido carbamilico prima di iniziare un trattamento a lungo termine.

La dose deve essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma.

Il medico potrà prescrivere arginina supplementare o limitare l'apporto proteico.

Per tenere sotto osservazione il disturbo e la risposta al trattamento, il medico potrà sottoporla periodicamente a esami della funzionalità di fegato, reni e cuore e ad analisi del sangue.

#### **Altri medicinali e Ucedane**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

#### **Ucedane con cibi e bevande**

Ucedane va assunto per via orale prima dei pasti o dell'assunzione di cibo.

Le compresse devono essere disperse in almeno 5-10 ml d'acqua e ingerite immediatamente.

La sospensione ha un sapore leggermente acido.

#### **Gravidanza e allattamento**

Non sono noti gli effetti di Ucedane sulla gravidanza e sul feto.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è stata studiata l'escrezione di acido caglumico nel latte materno nelle donne. Tuttavia, poiché è stata dimostrata la presenza di acido caglumico nel latte delle femmine di ratto in allattamento, con potenziali effetti tossici per i neonati allattati, se sta assumendo Ucedane non deve allattare con latte materno.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

#### **Ucedane contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose massima giornaliera, vale a dire è essenzialmente "senza sodio".

### **3. Come prendere Ucedane**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### *Posologia normale:*

La dose giornaliera iniziale è, di norma, di 100 mg per chilogrammo di peso corporeo, fino ad un massimo di 250 mg per chilogrammo di peso corporeo (ad esempio, se pesa 10 kg deve assumere 1 g al giorno, ovvero 5 compresse).

Per i pazienti affetti da deficienza di N-acetilglutamato sintasi, a lungo termine, la dose giornaliera varia normalmente da 10 mg a 100 mg per chilogrammo di peso corporeo.

Il medico stabilirà la dose opportuna al fine di mantenere i normali livelli di ammoniaca nel sangue.

Ucedane deve essere somministrato ESCLUSIVAMENTE per bocca o tramite una sonda per la nutrizione inserita nello stomaco (utilizzando una siringa, se necessario).

Qualora il paziente sia in coma iperammonemico, Ucedane va somministrato mediante iniezione rapida con siringa tramite la sonda inserita e utilizzata per l'alimentazione.

Informi il medico se soffre di compromissione renale, poiché in questo caso la dose giornaliera dovrebbe essere ridotta.

#### **Se prende più Ucedane di quanto deve**

Consulti il medico o il farmacista per chiedere consiglio.

### **Se dimentica di prendere Ucedane**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Ucedane**

Non smetta di prendere Ucedane senza informare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati seguenti sono stati segnalati con la frequenza: molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10), comune (possono interessare fino a 1 persona su 10), non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100), raro (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), molto raro (possono interessare fino a 1 persona su 10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- *Comune*: aumento della sudorazione
- *Non comune*: bradicardia (riduzione della frequenza del cuore), diarrea, febbre, aumento delle transaminasi (enzimi del fegato), vomito
- *Non nota*: eruzione cutanea

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Ucedane**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Ucedane**

- Il principio attivo è l'acido carglumico. Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.

- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, stearilfumarato di sodio (vedasi sezione 2 "Ucedane contiene sodio"), mannitolo, copovidone K28, crospovidone tipo B.

#### **Descrizione dell'aspetto di Ucedane e contenuto della confezione**

Le compresse dispersibili di Ucedane sono di colore bianco, di forma ovale e biconvesse, con tre incisioni su entrambi i lati e la dicitura "L/L/L/L" stampata su un lato.

Le dimensioni approssimative delle compresse sono 17 mm di lunghezza e 6 mm di larghezza.

La compressa può essere divisa in quattro dosi uguali.

Le compresse sono fornite in alluminio/blister di alluminio confezionati in scatola. La confezione contiene 12 o 60 compresse dispersibili.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

i Paesi Bassi

#### **Produttore**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

i Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **България**

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Česká republika**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Danmark**

FrostPharma AB

Tlf: +46 824 36 60

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### **Deutschland**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Eesti**

#### **Lietuva**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Magyarország**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Malta**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Nederland**

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

#### **Norge**

FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**  
Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**  
Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**  
FrostPharma AB  
Sími: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**  
Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**  
FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

FrostPharma AB  
Tlf: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Österreich**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**România**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**  
FrostPharma AB  
Puh/Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**  
FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

#### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.