

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici 300 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

Principio attivo: acido ursodesossicolico (UDCA) mg 300

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alterazioni qualitative e quantitative della funzione biligenetica, comprese le forme di bile sovrasatura in colesterolo, per opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo o per realizzare condizioni idonee allo scioglimento se sono già presenti calcoli radiotrasparenti: in particolare calcoli colecistici in colecisti funzionante e calcoli nel coledoco residuanti o ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.

Dispepsie biliari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia suggerita è di 5-10 mg/kg; nella maggior parte dei casi la posologia giornaliera risulta compresa fra 300 e 600 mg al giorno (dopo o durante i pasti e la sera); per mantenere le condizioni idonee allo scioglimento dei calcoli già presenti, la durata del trattamento deve essere almeno 4-6 mesi fino anche a 12 o più, e deve essere proseguita per 3-4 mesi dopo la scomparsa radiologica od ecografica dei calcoli stessi.

Il trattamento non deve comunque superare i 2 anni.

Nelle sindromi dispeptiche sono sufficienti dosi di 300 mg al giorno, suddivise in 2-3 somministrazioni.

Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici non deve essere utilizzato nei pazienti con:

- infiammazione acuta della cistifellea o del tratto biliare
- occlusione del tratto biliare (occlusione del dotto biliare comune o del dotto cistico)
- episodi frequenti di coliche biliari
- calcoli biliari calcificati radio-opachi
- riduzione della contrattilità della cistifellea

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici deve essere assunto sotto la supervisione del medico.

Il presupposto per instaurare un trattamento calcololitico con acido ursodesossicolico è rappresentato dalla natura colesterolica dei calcoli stessi; un indice attendibile in tal senso è rappresentato dalla loro radiotrasparenza.

I calcoli biliari che presentano più elevata probabilità di dissoluzione sono quelli di piccole dimensioni in colecisti funzionante; l'avvenuta desaturazione della bile in colesterolo rappresenta un utile elemento di previsione per un buon esito del trattamento ma non è determinante, dato che la dissoluzione può avvenire anche per un processo fisico di formazione di cristalli liquidi indipendente dallo stato di saturazione.

Nei pazienti in trattamento per la dissoluzione dei calcoli biliari, allo scopo di valutare il progresso terapeutico e di rilevare in tempo qualsiasi calcificazione della cistifellea, a seconda della dimensione del calcolo, è opportuno visualizzare la cistifellea tramite una visione d'insieme (colecistografia orale) e una visione dell'occlusione in posizione supina ed eretta (controllo con ultrasuoni) 6-10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Un eventuale controllo della composizione biliare inteso a verificare l'avvenuta desaturazione in colesterolo rappresenta un importante elemento di previsione per un esito favorevole del trattamento.

Durante i primi 3 mesi di trattamento, devono essere monitorati dal medico i parametri della funzione epatica aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e γ -glutamyl-transpeptidasi (γ -GT) ogni 4 settimane, poi ogni 3 mesi.

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici non deve essere usato se la cistifellea non può essere visualizzata tramite immagini a raggi X, o in caso in caso di calcoli calcificati, contrattilità ridotta della cistifellea o episodi frequenti di coliche biliari.

Nelle pazienti che prendono ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici per la dissoluzione dei calcoli biliari devono essere intrapresi sistemi contraccettivi non ormonali, poiché i contraccettivi ormonali orali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Se si verifica diarrea, la dose deve essere ridotta e, in caso di diarrea persistente, il trattamento deve essere interrotto.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con la colestiramina, il colestipolo o gli antiacidi che contengono idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), poiché queste preparazioni legano l'acido ursodesossicolico nell'intestino e quindi ne inibiscono assorbimento ed efficacia. Se si rendesse necessario l'uso di una preparazione contenente una di queste sostanze, questa va presa almeno due ore prima o dopo ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici.

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici può avere effetto sull'assorbimento della ciclosporina nell'intestino. Nei pazienti che ricevono un trattamento con la ciclosporina, il medico deve quindi controllare le concentrazioni plasmatiche di questa sostanza e aggiustare la dose di ciclosporina se necessario.

In casi isolati, ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/giorno) e rosuvastatina (20 mg/giorno) ha comportato lievi aumenti dei livelli plasmatici di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione anche riguardo altre statine non è nota.

È stato dimostrato che l'acido ursodesossicolico riduce i picchi di concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) del calcio antagonista nitrendipina in volontari sani. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti dell'uso concomitante di nitrendipina e ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici. Può essere necessario un aumento delle dosi di nitrendipina.

È stata anche riportata un'interazione con il dapsona, che ha mostrato una riduzione dell'effetto terapeutico di quest'ultimo.

Queste osservazioni, insieme ai risultati degli studi in vitro, potrebbero indicare un potenziale effetto induttivo dell'acido ursodesossicolico sugli enzimi del citocromo P450 3A.

L'induzione però non è stata osservata in uno studio d'interazione ben disegnato con la budosenide, che è un noto substrato del citocromo P450 3A.

Gli estrogeni e gli agenti che riducono il colesterolo nel sangue, come il clofibrato, aumentano la secrezione di colesterolo epatico e possono quindi favorire la litiasi biliare, cosa che contrasta l'effetto dell'acido ursodesossicolico utilizzato per la dissoluzione dei calcoli.

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Studi sugli animali non hanno mostrato un'influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sugli effetti sulla fertilità negli essere umani dopo trattamento con acido ursodesossicolico.

Non ci sono dati o ci sono in quantità limitata sull'uso dell'acido ursodesossicolico, nelle donne in gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva durante le prime fasi della gestazione (vedere paragrafo 5.3).

ACIDO URISODESSICOLICO DOC Generici non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se stanno usando un sistema contraccettivo affidabile: sono raccomandate misure contraccettive non ormonali o orali a basso dosaggio di estrogeni. Tuttavia, nelle pazienti che prendono ACIDO URISODESSICOLICO DOC Generici per la dissoluzione dei calcoli, devono essere intrapresi sistemi contraccettivi non ormonali, poiché i contraccettivi ormonali orali possono aumentare la litiasi biliare.

Deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza prima di iniziare il trattamento.

In base ai pochi casi documentati di allattamento al seno i livelli di acido ursodesossicolico sono molto bassi e non sono probabilmente prevedibili effetti indesiderati nei bambini allattati al seno.

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

ACIDO URISODESSICOLICO DOC Generici non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comuni ($\geq 1/10$):

Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può definita sulla in base dei dati disponibili)

Patologie gastrointestinali

Negli studi clinici, erano molto comuni i rapporti di feci molli o diarrea durante la terapia con l'acido ursodesossicolico.

Patologie epatobiliari

Durante il trattamento con l'acido ursodesossicolico, in casi molto rari si è verificata la calcificazione dei calcoli.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raramente si è verificata orticaria.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio può verificarsi diarrea. In generale, sono improbabili altri sintomi di sovradosaggio poiché l'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce all'aumentare della dose e quindi ne viene escreto di più con le feci.

Non sono necessarie contromisure specifiche e le conseguenze della diarrea devono essere trattate sintomaticamente con il ripristino dei liquidi e del bilancio elettrolitico.

Non sono conosciuti casi di sovradosaggio oltre 4 g al giorno (dose questa risultata ben tollerata).

In caso di ingestione accidentale di acido ursodesossicolico in dosi altamente superiori, si suggerisce di porre in atto i normali procedimenti consigliati per la patologia da intossicazione e di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Una terapia ad alte dosi con acido ursodesossicolico (28-30 mg/kg/giorno) in pazienti affetti da colangite sclerosante primaria (uso off-label) è stata associata ad elevati tassi di effetti indesiderati gravi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: terapia biliare ed epatica, codice ATC: A05AA02

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7 beta-epimero dell'acido chenodesossicolico ed è un acido biliare presente fisiologicamente nella bile umana, dove rappresenta una piccola percentuale degli acidi biliari totali.

L'UDCA è in grado di aumentare nell'uomo la capacità solubilizzante della bile nei confronti del colesterolo trasformando la bile litogena in non litogena.

I meccanismi attraverso cui tale effetto si realizza sono molteplici:

- diminuzione della secrezione di colesterolo nella bile tramite una riduzione dell'assorbimento intestinale e della sintesi epatica del colesterolo stesso;
- aumento del pool complessivo degli acidi biliari favorenti la solubilizzazione micellare del colesterolo;
- formazione di una mesofase liquido-cristallina che permette una solubilizzazione non micellare del colesterolo superiore a quella ottenibile nella fase di equilibrio.

Il trattamento con acido ursodesossicolico determina pertanto la formazione di bile insatura in colesterolo e più ricca di sali biliari idonei alla sua solubilizzazione, favorendo anche un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'acido ursodesossicolico viene facilmente assorbito a livello intestinale, captato dal fegato ed escreto nella bile in forma prevalentemente glicoconiugata entrando così nel circolo entero-epatico, esso viene parzialmente metabolizzato ad opera della flora intestinale ed i suoi metaboliti vengono eliminati per via fecale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'acido ursodesossicolico presenta i vantaggi di una ridotta formazione di litocolato, considerato tossico nell'animale da esperimento (nell'uomo impegna i processi di solfatazione), dell'assenza di aumenti delle transaminasi seriche, anche in corso di trattamenti a lungo termine nell'uomo.

La tossicità sperimentale dell'UDCA è generalmente molto bassa; la DL50 per via orale è risultata 10 g/kg nel ratto, mentre nel topo è risultata rispettivamente di 5740 mg/kg per il maschio e 6000 mg/kg per la femmina.

Trattamenti cronici di 28 settimane nel ratto con dosi sino a 2000 mg/kg per via orale non hanno evidenziato alcuna variazione patologica dei parametri istologici studiati.

Trattamenti per un anno nel cane con dosi sino a 100 mg/kg per via orale sono stati pure ben tollerati senza alcuna reazione sfavorevole. In particolare, non sono stati evidenziati effetti epatolesivi di rilievo, effetti sfavorevoli sulla fertilità, effetti teratogeni o cancerogeni, lesioni della mucosa gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: amido; magnesio stearato; silice colloidale.

Componenti della capsula: gelatina; biossido di titanio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola con blister da 20 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl – Via Turati 40 - 20121 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici 300 mg capsule rigide - 20 capsule - AIC n. 028931018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo dell'autorizzazione: Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici 450 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

Principio attivo: acido ursodesossicolico (UDCA) mg 450.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alterazioni qualitative e quantitative della funzione biligenetica, comprese le forme di bile sovrasatura in colesterolo, per opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo o per realizzare condizioni idonee allo scioglimento se sono già presenti calcoli radiotrasparenti: in particolare calcoli colecistici in colecisti funzionante e calcoli nel coledoco residuanti e ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.

Dispepsie biliari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia è di 450 mg al giorno, mentre nei pazienti obesi, o comunque in presenza di altri fattori litogeni importanti, è opportuno elevare il dosaggio giornaliero a 675 mg; un dosaggio più elevato è consigliabile anche nei casi con calcoli di dimensioni superiori a 2 cm.

Per mantenere le condizioni idonee allo scioglimento dei calcoli già presenti, la durata del trattamento deve essere di almeno 4-6 mesi, fino anche a 9 mesi o più, ininterrottamente e deve essere proseguita per 3-4 mesi dopo la scomparsa radiologica od ecografica dei calcoli stessi.

Il trattamento non deve comunque superare i due anni.

Nelle sindromi dispeptiche e nelle terapie di mantenimento sono sufficienti dosi minori: 225 mg al giorno.

Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico; in particolare l'ottima tollerabilità del preparato permette di adottare anche dosi sensibilmente più elevate.

La somministrazione di acido ursodesossicolico a rilascio modificato va effettuata in unica assunzione serale, preferibilmente al momento di coricarsi.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici non deve essere utilizzato nei pazienti con:

- infiammazione acuta della cistifellea o del tratto biliare
- occlusione del tratto biliare (occlusione del dotto biliare comune o del dotto cistico)
- episodi frequenti di coliche biliari
- calcoli biliari calcificati radio-opachi
- riduzione della contrattilità della cistifellea

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici deve essere assunto sotto la supervisione del medico.

Il presupposto per instaurare un trattamento colcolitico con acido ursodesossicolico è rappresentato dalla natura colesterolica dei calcoli stessi; un indice attendibile in tal senso è rappresentato dalla loro radiotrasparenza.

I calcoli biliari che presentano più elevata probabilità di dissoluzione sono quelli di piccole dimensioni in colecisti funzionante; l'avvenuta desaturazione della bile in colesterolo rappresenta un utile elemento di previsione per un buon esito del trattamento ma non è determinante, dato che la dissoluzione può avvenire anche per un processo fisico di formazione di cristalli liquidi indipendente dallo stato di saturazione.

Nei pazienti in trattamento per la dissoluzione dei calcoli biliari, allo scopo di valutare il progresso terapeutico e di rilevare in tempo qualsiasi calcificazione della cistifellea, a seconda della dimensione del calcolo, è opportuno visualizzare la cistifellea tramite una visione d'insieme (colecistografia orale) e una visione dell'occlusione in posizione supina ed eretta (controllo con ultrasuoni) 6-10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Un eventuale controllo della composizione biliare inteso a verificare l'avvenuta desaturazione in colesterolo rappresenta un importante elemento di previsione per un esito favorevole del trattamento.

Durante i primi 3 mesi di trattamento, devono essere monitorati dal medico i parametri della funzione epatica aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e γ -glutamyl-transpeptidasi (γ -GT) ogni 4 settimane, poi ogni 3 mesi.

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici non deve essere usato se la cistifellea non può essere visualizzata tramite immagini a raggi X, o in caso in caso di calcoli calcificati, contrattilità ridotta della cistifellea o episodi frequenti di coliche biliari.

Nelle pazienti che prendono ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici per la dissoluzione dei calcoli biliari devono essere intrapresi sistemi contraccettivi non ormonali, poiché i contraccettivi ormonali orali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Se si verifica diarrea, la dose deve essere ridotta e, in caso di diarrea persistente, il trattamento deve essere interrotto.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con la colestiramina, il colestipolo o gli antiacidi che contengono idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), poiché queste preparazioni legano l'acido ursodesossicolico nell'intestino e quindi ne inibiscono assorbimento ed efficacia. Se si rendesse necessario l'uso di una preparazione contenente una di queste sostanze, questa va presa almeno due ore prima o dopo ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici.

ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici può avere effetto sull'assorbimento della ciclosporina nell'intestino. Nei pazienti che ricevono un trattamento con la ciclosporina, il medico deve quindi controllare le concentrazioni plasmatiche di questa sostanza e aggiustare la dose di ciclosporina se necessario.

In casi isolati, ACIDO URSODESOSSICOLICO DOC Generici può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/giorno) e rosuvastatina (20 mg/giorno) ha comportato lievi aumenti dei livelli plasmatici di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione anche riguardo altre statine non è nota.

È stato dimostrato che l'acido ursodesossicolico riduce i picchi di concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) del calcio antagonista nitrendipina in volontari sani. Si raccomanda

un attento monitoraggio degli effetti dell'uso concomitante di nitrendipina e ACIDO URISODESSICOLICO DOC Generici. Può essere necessario un aumento delle dosi di nitrendipina.

È stata anche riportata anche un'interazione con il dapsona, che ha mostrato una riduzione dell'effetto terapeutico di quest'ultimo.

Queste osservazioni, insieme ai risultati degli studi in vitro, potrebbero indicare un potenziale effetto induttivo dell'acido ursodesossicolico sugli enzimi del citocromo P450 3A.

L'induzione però non è stata osservata in uno studio d'interazione ben disegnato con la budosenide, che è un noto substrato del citocromo P450 3A.

Gli estrogeni e gli agenti che riducono il colesterolo nel sangue, come il clofibrato, aumentano la secrezione di colesterolo epatico e possono quindi favorire la litiasi biliare, cosa che contrasta l'effetto dell'acido ursodesossicolico utilizzato per la dissoluzione dei calcoli.

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Studi sugli animali non hanno mostrato un'influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sugli effetti sulla fertilità negli essere umani dopo trattamento con acido ursodesossicolico.

Non ci sono dati o ci sono in quantità limitata sull'uso dell'acido ursodesossicolico, nelle donne in gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva durante le prime fasi della gestazione (vedere paragrafo 5.3).

ACIDO URISODESSICOLICO DOC Generici non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se stanno usando un sistema contraccettivo affidabile: sono raccomandate misure contraccettive non ormonali o orali a basso dosaggio di estrogeni. Tuttavia, nelle pazienti che prendono ACIDO URISODESSICOLICO DOC Generici per la dissoluzione dei calcoli devono essere intrapresi sistemi contraccettivi non ormonali, poiché i contraccettivi ormonali orali possono aumentare la litiasi biliare.

Deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza prima di iniziare il trattamento.

In base ai pochi casi documentati di allattamento al seno i livelli di acido ursodesossicolico sono molto bassi e non sono probabilmente prevedibili effetti indesiderati nei bambini allattati al seno.

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

ACIDO URISODESSICOLICO DOC Generici non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comuni ($\geq 1/10$):

Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10.000$) **Non nota** (la frequenza non può definita sulla in base dei dati disponibili)*Patologie gastrointestinali*

Negli studi clinici, erano molto comuni i rapporti di feci molli o diarrea durante la terapia con l'acido ursodesossicolico.

Patologie epatobiliari

Durante il trattamento con l'acido ursodesossicolico, in casi molto rari si è verificata la calcificazione dei calcoli.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raramente si è verificata orticaria.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio può verificarsi diarrea. In generale, sono improbabili altri sintomi di sovradosaggio poiché l'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce all'aumentare della dose e quindi ne viene escreto di più con le feci.

Non sono necessarie contromisure specifiche e le conseguenze della diarrea devono essere trattate sintomaticamente con il ripristino dei liquidi e del bilancio elettrolitico.

Non sono conosciuti casi di sovradosaggio oltre 4 g al giorno (dose questa risultata ben tollerata).

In caso di ingestione accidentale di acido ursodesossicolico in dosi altamente superiori, si suggerisce di porre in atto i normali procedimenti consigliati per la patologia da intossicazione e di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Una terapia ad alte dosi con acido ursodesossicolico (28-30 mg/kg/giorno) in pazienti affetti da colangite sclerosante primaria (uso off-label) è stata associata ad elevati tassi di effetti indesiderati gravi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: terapia biliare ed epatica, codice ATC: A05AA02

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7 beta-epimero dell'acido chenodesossicolico ed è un acido biliare presente fisiologicamente nella bile umana, dove rappresenta una piccola percentuale degli acidi biliari totali.

L'UDCA è in grado di aumentare nell'uomo la capacità solubilizzante della bile nei confronti del colesterolo trasformando la bile litogena in non litogena.

I meccanismi attraverso cui tale effetto si realizza sono molteplici:

- diminuzione della secrezione di colesterolo nella bile tramite una riduzione dell'assorbimento intestinale e della sintesi epatica del colesterolo stesso;
- aumento del pool complessivo degli acidi biliari favorenti la solubilizzazione micellare del colesterolo;
- formazione di una mesofase liquido-cristallina che permette una solubilizzazione non micellare del colesterolo superiore a quella ottenibile nella fase di equilibrio.

Il trattamento con acido ursodesossicolico determina pertanto la formazione di bile insatura in colesterolo e più ricca di sali biliari idonei alla sua solubilizzazione, favorendo anche un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'acido ursodesossicolico viene facilmente assorbito a livello intestinale, captato dal fegato ed escreto nella bile in forma prevalentemente glicoconiugata; entrando così nel circolo entero-epatico, esso viene parzialmente metabolizzato ad opera della flora intestinale ed i suoi metaboliti vengono eliminati per via fecale.

La nuova formulazione di acido ursodesossicolico a rilascio modificato presenta il notevole vantaggio di assicurare, con una sola assunzione, una liberazione nell'intestino del principio attivo in tempi successivi, tale da garantire una sua biodisponibilità per circa 7-8 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'acido ursodesossicolico presenta i vantaggi di una ridotta formazione di litocolato, considerato tossico nell'animale da esperimento (nell'uomo impegna i processi di solfatazione), dell'assenza di aumenti delle transaminasi seriche, anche in corso di trattamenti a lungo termine nell'uomo.

La tossicità sperimentale dell'UDCA è generalmente molto bassa; la DL50 per via orale è risultata 10 g/kg nel ratto, mentre nel topo è risultata rispettivamente di 5740 mg/kg per il maschio e 6000 mg/kg per la femmina.

Trattamenti cronici di 28 settimane nel ratto con dosi sino a 2000 mg/kg per via orale non hanno evidenziato alcuna variazione patologica dei parametri istologici studiati. Trattamenti per un anno nel cane con dosi sino a 100 mg/kg per via orale sono stati pure ben tollerati senza alcuna reazione sfavorevole. In particolare, non sono stati evidenziati effetti epatolesivi di rilievo, effetti sfavorevoli sulla fertilità, effetti teratogeni o cancerogeni, lesioni della mucosa gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: idrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina.

Componenti della capsula: gelatina; biossido di titanio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ACIDO URSODEOSSICOLICO DOC Generici 450 mg capsule rigide a rilascio modificato.
Scatola con blister da 20 capsule da 450 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare precauzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici srl – Via Turati 40 - 20121 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACIDO URSODEOSSICOLICO DOC Generici 450 mg capsule rigide a rilascio modificato
20 capsule - AIC n° 028931032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo dell'autorizzazione: Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO