

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ursodesossicolico ratiopharm 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

principio attivo: acido ursodesossicolico 300 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Alterazioni qualitative o 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.

Colelitiasi colesterolica:

Calcoli singoli o multipli radiotrasparenti in pazienti con cistifellea funzionante (come confermato tramite colecistografia orale), in cui vi è una importante controindicazione all'intervento chirurgico, e calcoli nel coledoco residuanti e ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.

Dispepsie biliari.

Epatopatia colestatica cronica:

- cirrosi biliare primaria;
- colangite sclerosante;
- danno epatico causato da mucoviscidosi nell'adulto e nei bambini di età uguale o superiore ai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Se le compresse da 300 mg non permettono l'assunzione delle dosi giornaliere stabilite per il trattamento è necessario utilizzare altri dosaggi disponibili in commercio per l'adattamento della dose.

Posologia

Colelitiasi colesterolica

Adulti

Nell'uso prolungato, per ridurre le caratteristiche litogene della bile, per i calcoli biliari di diametro ≤ 1 cm, la posologia media giornaliera è di 10 mg/kg, suddivisa in 2-3 somministrazioni al giorno.

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 24, 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 2 anni. Nella terapia di mantenimento sono sufficienti dosi di 300 mg al giorno suddivise in 2 - 3 somministrazioni.

Dispepsie biliari

Adulti

La dose raccomandata è di 300 mg al giorno, suddivisa in 2-3 somministrazioni.

Epatopatia colestatica cronica

- *Epatopatia colestatica cronica: cirrosi biliare primaria e colangite sclerosante*

Adulti

La dose raccomandata è 13-15 mg/kg/ in due dosi separate, al mattino e alla sera, al momento dei pasti. La dose deve essere gradualmente aumentata tramite incrementi per raggiungere tale dose ottimale dopo 4-8 settimane di trattamento.

- *Epatopatia colestatica come complicanza della mucoviscidosi*

Adulti e bambini di età uguale o superiore ai 6 anni

La dose raccomandata è 20 mg/kg/die in 2 - 3 dosi separate, con un successivo aumento a 30 mg/kg/die se necessario.

4.3 Controindicazioni

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

Acido Ursodesossicolico ratiopharm non deve essere utilizzato in pazienti affetti da:

- infiammazione acuta della colecisti o delle vie biliari;
- occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o cistico);
- coliche biliari frequenti;
- calcoli calcificati radio-opachi;
- ridotta motilità della colecisti;
- ulcera gastrica o duodenale in fase attiva;
- portoenterostomia senza successo o senza recupero del buon flusso biliare nei bambini con atresia biliare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti con infezioni biliari, con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione enteroepatica degli acidi biliari (resezione e stomia dell'ileo, ileite regionale) l'uso di acido ursodesossicolico non è raccomandato.

Iniziando trattamenti dissolutori a lungo termine, è opportuno effettuare un controllo preliminare delle transaminasi e della fosfatasi alcalina.

Durante i primi 3 mesi di trattamento, i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e γ -GT devono essere monitorati ogni 4 settimane e in seguito ogni 3 mesi.

Quando utilizzato per la dissoluzione di calcoli colesterinici

Al fine di comprovare il miglioramento terapeutico e la temporanea identificazione della calcificazione dei calcoli, a seconda della loro dimensione, la colecisti deve essere visualizzata (colecistografia orale) nel suo insieme come pure le vie biliari occluse sia in posizione ortostatica che supina (controllo tramite ultrasuoni) 6 - 10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Nei pazienti in trattamento per la dissoluzione di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici o ecografici ogni 6 mesi.

Le pazienti che assumono acido ursodesossicolico per la dissoluzione dei calcoli biliari devono usare un metodo contraccettivo efficace non ormonale, dal momento che i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Quando utilizzato per il trattamento della cirrosi biliare primitiva (CBP) in stadio avanzato

Molto raramente è stato osservato scompenso della cirrosi epatica, che è parzialmente regredito dopo l'interruzione del trattamento.

Nei pazienti affetti da CBP, in rari casi i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento, ad es. può aumentare il prurito. In questi casi la dose deve essere ridotta ed in seguito deve essere di nuovo aumentata gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

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

Acido Ursodesossicolico ratiopharm contiene

- **lattosio:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale;
- **sodio:** questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 300 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Acido Ursodesossicolico ratiopharm non deve essere co-somministrato con colestiramina, colestipolo o antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), poiché queste sostanze legano l'acido ursodesossicolico nell'intestino e ne inibiscono l'assorbimento e l'efficacia. Nel caso fosse necessario l'impiego di tali sostanze, devono essere assunte 2 ore prima o dopo di Acido Ursodesossicolico ratiopharm.

Acido Ursodesossicolico ratiopharm può influenzare l'assorbimento intestinale della ciclosporina. Nei pazienti in trattamento con ciclosporina deve esserne monitorata la concentrazione ematica e la dose di ciclosporina deve essere adattata, se necessario.

L'Acido Ursodesossicolico ratiopharm può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico condotto su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/die) e di rosuvastatina (20 mg/die) ha dato come risultato livelli plasmatici leggermente elevati di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione, anche per quanto riguarda le altre statine, non è nota.

Acido Ursodesossicolico ratiopharm ha mostrato di ridurre il picco delle concentrazioni plasmatiche (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 acido ursodesossicolico e nitrendipina. Un aumento della dose di nitrendipina può essere necessario.

È stata inoltre riportata un'interazione con la riduzione dell'effetto terapeutico del dapsona. Tali osservazioni, unitamente alle prove in vitro indicano che l'acido ursodesossicolico può indurre una potenziale induzione del citocromo P450 3A. L'induzione, non è stata osservata in uno studio di interazione con budesonide, che è un noto substrato del citocromo P450 3A.

Gli estrogeni e gli agenti riduttori del colesterolo sierico come il clofibrato incrementano la secrezione epatica del colesterolo e pertanto possono aumentare la litiasi biliare, contrastando l'effetto dell'acido ursodesossicolico utilizzato per la dissoluzione dei calcoli.

Evitare l'associazione con farmaci che incrementano l'eliminazione biliare di colesterolo (estrogeni, contraccettivi ormonali, alcuni ipolipemizzanti).

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcuna influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti sulla fertilità negli esseri umani dopo trattamento con acido ursodesossicolico.

Gravidanza

I dati relativi all'uso dell'acido ursodesossicolico in donne in gravidanza sono solo in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione (vedere paragrafo 5.3). Considerate le sole poche evidenze e gli effetti possibilmente teratogeni dell'acido ursodesossicolico, specialmente nel primo trimestre, Acido Ursodesossicolico ratiopharm non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se utilizzano un metodo contraccettivo sicuro: si consigliano contraccettivi orali non ormonali o a basso contenuto di estrogeni. Tuttavia nelle pazienti che assumono Acido Ursodesossicolico ratiopharm per la dissoluzione dei calcoli, si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo efficace non ormonale, poiché i contraccettivi orali ormonali possono aumentare la litiasi biliare. Prima di iniziare il trattamento escludere una possibile gravidanza.

Allattamento

In base a pochi casi documentati di allattamento al seno, i livelli di acido ursodesossicolico nel latte materno sono molto bassi e probabilmente non sono attese reazioni avverse nei neonati allattati al seno.

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

Acido Ursodesossicolico ratiopharm non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione delle frequenze degli effetti indesiderati è stata usata la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Molto raro ($< 1/10\ 000$)

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

Patologie gastrointestinali

Comune: feci pastose e diarrea.

Molto raro: dolore addominale grave del quadrante destro superiore, irregolarità dell'alvo.

Patologie epatobiliari

Molto raro: calcificazione dei calcoli biliari, scompenso della cirrosi epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di ingestione accidentale di elevate dosi di acido ursodesossicolico il trattamento è sintomatico. Si consiglia di somministrare colestiramina in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Non sono noti casi di sovradosaggio oltre 4 g al giorno.

In caso di sovradosaggio può manifestarsi diarrea. L'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce con l'aumentare della dose e quindi viene maggiormente escreto con le feci.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7beta-epimero dell'acido chenodesossicolico ed è un acido biliare presente fisiologicamente nella bile umana, dove rappresenta una piccola percentuale degli acidi biliari totali. L'acido ursodesossicolico 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 e promozione di un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

Popolazione pediatrica

Fibrosi cistica

Dai report clinici è disponibile un'esperienza a lungo termine, di oltre 10 anni, sul trattamento con UDCA in pazienti pediatriche affette da fibrosi cistica associata a patologie epatobiliari (CFAHD). Esiste l'evidenza che il trattamento con UDCA può ridurre la proliferazione del dotto biliare, arrestare la progressione del danno istologico e perfino invertire i cambiamenti epatobiliari, se somministrato nella fase iniziale della CFAHD. Il trattamento con UDCA deve essere iniziato non appena viene diagnosticata la CFAHD, al fine di ottimizzare l'efficacia del trattamento.

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 glico-coniugata: 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 epatotossico 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'acido ursodesossicolico 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 fino 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 fino 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, lesione della mucosa gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido pregelatinizzato, gomma arabica, talco, magnesio stearato, amido sodio glicolato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 20 compresse da 300 mg in blister di Al/PVC in astuccio di cartone litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH - Graf-Arco Strasse 3 - Ulm (Germania)

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

A.I.C. n° 033090010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 maggio 2000

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ursodesossicolico ratiopharm 450 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio prolungato contiene:
principio attivo: acido ursodesossicolico 450 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alterazioni qualitative o 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.

Colelitiasi colesterolica:

Calcoli singoli o multipli radiotrasparenti in pazienti con cistifellea funzionante (come confermato tramite colecistografia orale), in cui vi è una importante controindicazione all'intervento chirurgico, e calcoli nel coledoco residuanti e ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.

Dispepsie biliari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Se le compresse a rilascio prolungato da 450 mg non permettono l'assunzione delle dosi giornaliere stabilite per il trattamento è necessario utilizzare altri dosaggi disponibili in commercio per l'adattamento della dose.

Posologia

Colelitiasi colesterolica

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, per i calcoli biliari di diametro ≤ 1 cm, la posologia media giornaliera è di 450 mg, mentre nei pazienti obesi, o comunque in presenza di altri fattori litogeni importanti, è opportuno elevare il dosaggio giornaliero a 675 mg. 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 24, 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 2 anni. Nelle terapie di mantenimento sono sufficienti dosi minori: 225 mg al giorno.

Dispepsie biliari

La dose raccomandata è 225 mg al giorno.

Modo di somministrazione:

La somministrazione delle formulazioni a rilascio prolungato va effettuata in una unica assunzione serale, preferibilmente al momento di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

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

Acido Ursodesossicolico ratiopharm non deve essere utilizzato in pazienti affetti da:

- infiammazione acuta della colecisti o delle vie biliari;
- occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o cistico);
- coliche biliari frequenti;
- calcoli calcificati radio-opachi;
- ridotta motilità della colecisti;
- ulcera gastrica o duodenale in fase attiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti con infezioni biliari, con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione enteroepatica degli acidi biliari (resezione e stomia dell'ileo, ileite regionale) l'uso di acido ursodesossicolico non è raccomandato.

Iniziando trattamenti dissolutori a lungo termine, è opportuno effettuare un controllo preliminare delle transaminasi e della fosfatasi alcalina.

Durante i primi 3 mesi di trattamento, i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e γ -GT devono essere monitorati dal proprio medico ogni 4 settimane e in seguito ogni 3 mesi.

Quando utilizzato per la dissoluzione di calcoli colesterinici

Al fine di comprovare il miglioramento terapeutico e la temporanea identificazione della calcificazione dei calcoli, a seconda della loro dimensione, la colecisti deve essere visualizzata (colecistografia orale) nel suo insieme come pure le vie biliari occluse sia in posizione ortostatica che supina (controllo tramite ultrasuoni) 6 - 10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Nei pazienti in trattamento per la dissoluzione di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici o ecografici ogni 6 mesi.

Le pazienti che assumono acido ursodesossicolico per la dissoluzione dei calcoli biliari devono usare un metodo contraccettivo efficace non ormonale, dal momento che i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Quando utilizzato per il trattamento della cirrosi biliare primitiva (CBP) in stadio avanzato:

Molto raramente è stato osservato scompenso della cirrosi epatica, che è parzialmente regredito dopo l'interruzione del trattamento.

Nei pazienti con CBP, in rari casi i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio, ad esempio, il prurito può aumentare. In questo caso la dose di acido ursodesossicolico deve essere ridotta a una capsula da 225 mg al giorno e quindi gradualmente nuovamente aumentata come descritto al paragrafo 4.2.

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

Acido Ursodesossicolico ratiopharm contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Acido Ursodesossicolico ratiopharm non deve essere co-somministrato con colestiramina, colestipolo o antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), poiché queste sostanze legano l'acido ursodesossicolico nell'intestino e ne inibiscono l'assorbimento e l'efficacia. Nel caso fosse necessario l'impiego di tali sostanze, devono essere assunte 2 ore prima o dopo di Acido Ursodesossicolico ratiopharm.

Acido Ursodesossicolico ratiopharm può influenzare l'assorbimento intestinale della ciclosporina. Nei pazienti in trattamento con ciclosporina deve esserne monitorata la concentrazione ematica e la dose di ciclosporina deve essere adattata, se necessario.

L'Acido Ursodesossicolico ratiopharm può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico condotto su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/die) e di rosuvastatina (20 mg/die) ha dato come risultato livelli plasmatici leggermente elevati di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione, anche per quanto riguarda le altre statine, non è nota.

Acido Ursodesossicolico ratiopharm ha mostrato di ridurre il picco delle concentrazioni plasmatiche (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 acido ursodesossicolico e nitrendipina. Un aumento della dose di nitrendipina può essere necessario.

È stata inoltre riportata un'interazione con la riduzione dell'effetto terapeutico del dapsone. Tali osservazioni, unitamente alle prove in vitro indicano che l'acido ursodesossicolico può indurre una potenziale induzione del citocromo P450 3A. L'induzione, non è stata osservata in uno studio di interazione con budesonide, che è un noto substrato del citocromo P450 3A.

Gli estrogeni e gli agenti riduttori del colesterolo sierico come il clofibrato incrementano la secrezione epatica del colesterolo e pertanto possono aumentare la litiasi biliare, contrastando l'effetto dell'acido ursodesossicolico utilizzato per la dissoluzione dei calcoli.

Evitare l'associazione con farmaci che incrementano l'eliminazione biliare di colesterolo (estrogeni, contraccettivi ormonali, alcuni ipolipemizzanti).

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcuna influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti sulla fertilità negli esseri umani dopo trattamento con acido ursodesossicolico.

Gravidanza

I dati relativi all'uso dell'acido ursodesossicolico in donne in gravidanza sono solo in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione (vedere paragrafo 5.3). Considerate le sole poche evidenze e gli effetti possibilmente teratogeni dell'acido ursodesossicolico, specialmente nel primo trimestre, Acido Ursodesossicolico ratiopharm non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se utilizzano un metodo contraccettivo sicuro: si consigliano contraccettivi orali non ormonali o a basso contenuto di estrogeni. Tuttavia nelle pazienti che assumono Acido Ursodesossicolico ratiopharm per la dissoluzione dei calcoli, si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo efficace non ormonale, poiché i contraccettivi orali ormonali possono aumentare la litiasi biliare. Prima di iniziare il trattamento escludere una possibile gravidanza.

Allattamento

In base a pochi casi documentati di allattamento al seno, i livelli di acido ursodesossicolico nel latte materno sono molto bassi e probabilmente non sono attese reazioni avverse nei neonati allattati al seno.

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

Acido Ursodesossicolico ratiopharm non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione delle frequenze degli effetti indesiderati è stata usata la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Molto raro ($< 1/10\ 000$)

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

Patologie gastrointestinali

Comune: feci pastose o diarrea.

Molto raro: dolore addominale grave del quadrante destro superiore, irregolarità dell'alvo.

Patologie epatobiliari

Molto raro: calcificazione dei calcoli biliari, scompenso della cirrosi epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di ingestione accidentale di elevate dosi di acido ursodesossicolico il trattamento è sintomatico. Si consiglia di somministrare colestiramina in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Non sono noti casi di sovradosaggio oltre 4 g al giorno.

In caso di sovradosaggio può manifestarsi diarrea. L'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce con l'aumentare della dose e quindi viene maggiormente escreto con le feci.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7beta-epimero dell'acido chenodesossicolico ed è un acido biliare presente fisiologicamente nella bile umana, dove rappresenta una piccola percentuale degli acidi biliari totali. L'acido ursodesossicolico 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 e promozione di 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 glico-coniugata: 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 particolare formulazione di acido ursodesossicolico a rilascio prolungato 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 epatotossico 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'acido ursodesossicolico 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 fino 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 fino 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, lesione della mucosa gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa (Methocel K15M), ipromellosa (Methocel K100M), cellulosa microcristallina, lattosio, povidone, talco, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 20 compresse a rilascio prolungato da 450 mg in blister di Al/PVC in astuccio di cartone litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH - Graf-Arco Strasse 3 - Ulm (Germania)

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

A.I.C. n° 033090034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 maggio 2000

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco