

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO URSOBIL HT

1) DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

URSOBIL HT capsula rigida a rilascio modificato 225 mg
URSOBIL HT capsula rigida a rilascio modificato 450 mg

2) COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida a rilascio modificato da 225 mg contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico mg 225

Ogni capsula rigida a rilascio modificato da 450 mg contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico mg 450

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3) FORMA FARMACEUTICA

225 mg capsule rigide a rilascio modificato

450 mg capsule rigide a rilascio modificato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Alterazioni qualitative o quantitative della funzione biliogenetica, comprese le forme con bile sovrasatura in colesterolo, per opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo o per realizzare condizioni idonee alla dissoluzione 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 è di 450 mg al giorno.

In soggetti obesi, o in presenza di altri fattori litogeni importanti, il dosaggio giornaliero può raggiungere i 675 mg; un dosaggio più elevato è opportuno anche nel caso di calcoli di dimensioni superiori a 2 cm.

Per mantenere le condizioni idonee allo scioglimento dei calcoli già presenti, la durata del trattamento deve essere almeno di 4-6 mesi, fino a 9 mesi, inoltre il trattamento va proseguito per 3-4 mesi dopo la scomparsa radiologica od ecografica dei calcoli stessi.

Nelle sindromi dispeptiche e nella terapia di mantenimento sono sufficienti dosi pari a 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 controllato va effettuata in unica assunzione serale, preferibilmente al momento di coricarsi.

Nel complesso il trattamento non deve superare i due anni.

4.3. Controindicazioni

Ursobil HT non deve essere utilizzato in pazienti affetti da:

- Infiammazione acuta della cistifellea o delle vie biliari
- occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o cistico)
- coliche biliari frequenti
- calcoli biliari calcificati radio-opachi
- compromessa contrattilità della cistifellea
- lipersensibilità al principio attivo, agli acidi biliari, o ad uno qualsiasi degli eccipienti della formulazione.
- in età pediatrica

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

URSOBIL HT deve essere assunto sotto controllo medico.

Durante i primi 3 mesi di trattamento, i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e γ -GT devono essere monitorati dal medico ogni 4 settimane e in seguito ogni 3 mesi. Oltre a permettere l'identificazione di pazienti responsivi e non in trattamento per cirrosi biliare primaria, tale monitoraggio deve inoltre favorire una precoce diagnosi di un potenziale deterioramento epatico, particolarmente in pazienti con cirrosi biliare primaria in stadio avanzato.

Quando utilizzato per la dissoluzione di calcoli colesterinici:

Al fine di valutare il miglioramento terapeutico e la temporanea identificazione di qualsiasi calcificazione dei calcoli, a seconda della loro dimensione, la colecisti deve essere visualizzata (colecistografia orale) con visione d'insieme e delle vie occluse in posizione ortostatica e supina (controllo tramite ultrasuoni) 6-10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

URSOBIL HT non deve essere utilizzato se non è possibile una visualizzazione della colecisti con immagini a raggi X, o in caso di calcoli calcificati, compromessa contrattilità della colecisti o episodi frequenti di coliche bilari.

Le donne che assumono URSOBIL per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace non ormonale, poiché i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

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

Quando utilizzato per il trattamento della cirrosi biliare primaria di stadio avanzato:

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

In pazienti affetti da cirrosi biliare primaria, in casi rari i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento, ad es. può aumentare il prurito. In questo caso, la dose di acido ursodesossicolico deve essere ridotta a 250 mg al giorno e poi gradualmente aumentata di nuovo 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

URSOBIL HT non deve essere co-somministrato con colestiramina, colestipol o antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), poiché 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 l'assunzione di URSOBIL HT.

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

In casi isolati URSOBIL HT può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In studi clinici con volontari sani la co-somministrazione di acido ursodesossicolico (500 mg al giorno) e rosuvastatina (200 mg al giorno) ha provocato un lieve aumento dei livelli plasmatici di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione anche rispetto alle altre statine non è nota.

L'acido ursodesossicolico 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 dell'esito dovuto all'utilizzo concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Può essere necessario un aumento della dose di nitrendipina. È stata inoltre riportata un'interazione con la riduzione dell'effetto terapeutico del dapsonsone. Tali osservazioni, unitamente alle prove in vitro indicano una potenziale induzione degli enzimi 3A del citocromo P450 da parte dell'acido ursodesossicolico. – L'induzione non è comunque stata osservata in uno studio di interazione ben strutturato con budesonide, che è un noto substrato del citocromo P450 3A.

Gli estrogeni e gli agenti riduttori del colesterolo sierico come il clofibrato aumentano la secrezione del colesterolo epatico e possono quindi favorire la litiasi biliare che è un effetto collaterale all'utilizzo di acido ursodesossicolico per la dissoluzione dei calcoli.

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

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 degli effetti sulla fertilità nell'uomo dopo il trattamento con acido ursodesossicolico.

Sull'uso dell'acido ursodesossicolico nelle donne in stato di gravidanza non vi sono dati o vi sono in quantità limitata.

Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione. (vedere paragrafo 5.3.)

URSOBIL HT 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 URSOBIL HT per la dissoluzione dei calcoli, deve essere usato 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.

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

L'acido ursodesossicolico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La tollerabilità del preparato alle dosi consigliate è di norma buona. Solo occasionalmente sono state riscontrate irregolarità dell'alvo, che generalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

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:

In studi clinici, sono comunemente riportati episodi di feci pastose o diarrea durante la terapia con acido ursodesossicolico.

Molto raramente, durante il trattamento della cirrosi biliare primaria si è verificato dolore addominale severo del quadrante destro superiore.

Patologie epatobiliari:

In casi molto rari si è verificata calcificazione dei calcoli biliari durante il trattamento con acido ursodesossicolico. Durante il trattamento della cirrosi biliare primaria di stadio avanzato, molto raramente è stato osservato scompenso della cirrosi epatica, che è parzialmente regredito dopo l'interruzione del trattamento.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Molto raramente, può manifestarsi 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

Non sono noti casi di sovradosaggio oltre i 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 provvedimenti consigliati per patologie da intossicazione e di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

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

Non sono necessarie contromisure specifiche e le conseguenze della diarrea devono essere trattate sintomaticamente con reintegrazione di fluidi e dell'equilibrio elettrolitico.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali di pazienti:

La terapia a lungo termine e ad alto dosaggio con UDCA (28-30 mg/kg/die) in pazienti con colangite sclerosante primitiva (uso off-label) è stata associata a tassi più elevati di eventi avversi seri.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: terapia biliare ed epatica

Codice ATC: A05AA02

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7 β -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 UDCA 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 glico-coniugata, entrando così nel circolo enteroepatico; 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 controllato 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 sieriche, 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

Idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, gelatina, biossido di titanio (E 171).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna istruzione particolare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le capsule vengono confezionate in blisters di PVC atossico accoppiato con alluminio; i blisters sono inseriti in astuccio di cartone litografato, unitamente al foglio illustrativo.

Confezioni :

Scatola di 20 capsule rigide a rilascio modificato da 225 mg

Scatola di 20 capsule rigide a rilascio modificato da 450 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7) TITOLARE AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC FARMACEUTICI S.P.A.

Corso Vittorio Emanuele II, 72 - 10121 Torino

8) NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

URSOBIL HT 20 capsule rigide a rilascio modificato mg 225 - codice n.029038015

URSOBIL HT 20 capsule rigide a rilascio modificato mg 450 - codice n.029038027

9) DATA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

Rinnovo maggio 2008

10) DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del