

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 150 mg compresse
Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 150 mg contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico 150 mg

Eccipiente(i) con effetti noti: Lattosio.

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

Una compressa da 300 mg contiene:

Principio attivo

Acido ursodesossicolico 300 mg

Eccipiente(i) 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

Alterazioni qualitative o quantitative della funzione biligenetica, comprese le forme con 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.

Popolazione pediatrica

Disturbi epatobiliari associati a fibrosi cistica nei bambini dai 6 anni fino ai 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia media giornaliera è di 5-10 mg/kg; nella maggior parte dei casi, la posologia giornaliera risulta compresa fra 300 e 600 mg al giorno (da assumere preferibilmente durante o dopo i pasti e alla sera). 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 12 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 2 anni. Nelle sindromi dispeptiche e nella terapia di mantenimento sono sufficienti dosi di 300 mg al giorno, suddivise anche in 2 somministrazioni. Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico. In particolare l'ottima tollerabilità del preparato permette di adottare anche dosi sensibilmente più elevate.

Popolazione pediatrica

Bambini con fibrosi cistica dai 6 anni fino ai 18 anni: 20 mg/kg/giorno suddiviso in 2-3 dosi, con un ulteriore incremento a 30 mg/kg/giorno se necessario.

4.3 Controindicazioni

Acido ursodesossicolico non deve essere utilizzato in pazienti affetti da:

- ipersensibilità all'acido ursodesossicolico, agli acidi biliari o ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale
- 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.

Il medicinale è controindicato nelle pazienti in stato di gravidanza (vedere paragrafo "Fertilità, gravidanza e allattamento") e durante l'allattamento.

Itteri ostruttivi, epatopatie gravi, ulcera gastrica o duodenale in fase attiva.

Controindicato in pazienti con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione enteroepatica degli acidi biliari.

Popolazione pediatrica

Portoenterostomia non riuscita o senza recupero di un buon flusso della bile nei bambini con atresia biliare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 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 proprio 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 dovrebbe 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 colesterolici:

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) con visione d'insieme e delle vie occluse in posizione ortostatica e supina (controllo tramite ultrasuoni) 6-10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Se non è possibile una visualizzazione della colecisti con immagini a raggi X, o in caso di calcoli calcificati, contrattilità della colecisti danneggiata o episodi frequenti di coliche biliari, l'Acido Ursodesossicolico Mylan Generics non deve essere utilizzato.

Le pazienti donne che assumono Acido Ursodesossicolico Mylan Generics per la dissoluzione dei calcoli devono usare un metodo contraccettivo non ormonale efficace, poiché i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

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.

Raramente in pazienti affetti da cirrosi biliare primaria (PBC) i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento; ad esempio, il prurito può aumentare. In questo caso il dosaggio di acido ursodesossicolico deve essere ridotto a 250 mg una volta al giorno e poi gradualmente aumentato come descritto nel paragrafo 4.2 "Dose, modo e tempo di somministrazione". In commercio esistono altre formulazioni che si adattano a questa posologia.

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 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 Acido Ursodesossicolico Mylan Generics.

Acido Ursodesossicolico Mylan Generics può interferire con l'assorbimento intestinale della ciclosporina. Nei pazienti in trattamento con ciclosporina deve esserne monitorata la concentrazione ematica dal proprio medico e la dose di ciclosporina deve essere adattata, se necessario.

In casi isolati Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 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.

Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 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 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 (contraccettivi ormonali, alcuni ipolipemizzanti).

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Studi negli animali non mostrano un'influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità. Non sono disponibili dati relativi all'influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità nell'uomo.

Vi sono dati limitati riguardanti l'uso dell'acido ursodesossicolico nelle donne in gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione. Acido Ursodesossicolico Mylan Generics non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non chiaramente necessario. 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. Nelle pazienti che assumono Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 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.

I livelli di Acido Ursodesossicolico Mylan Generics sono risultati molto bassi nei pochi documentati casi di donne che allattavano al seno e probabilmente non sono da attendersi reazioni avverse nei neonati allattati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati è basata sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$),

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

Non comune ($\geq 1/1000$ ma $< 1/100$),

Rara ($\geq 1/10000$ ma $< 1/1000$)

Molto rara ($< 1/10000$),

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. Occasionalmente sono

state riscontrate irregolarità dell'alvo, che generalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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.

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 provvedimenti consigliati nella patologia da intossicazione e somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

La terapia con acido ursodesossicolico ad alte dosi e a lungo termine (28-30 mg/kg/die) in pazienti con colangite sclerosante primaria (uso off label) è stata associata ad un'incidenza maggiore di eventi avversi gravi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'acido ursodesossicolico 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 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.

Popolazione pediatrica

Fibrosi cistica

E' disponibile un'esperienza a lungo termine di 10 anni e oltre proveniente da segnalazioni cliniche relativamente al trattamento con UDCA in pazienti pediatrici che soffrono di fibrosi cistica associata a disturbi epatobiliari (CFAHD).

E' noto che il trattamento con UDCA possa diminuire la proliferazione del dotto della bile, arrestare la progressione del danno istologico e anche invertire le alterazioni epato-biliari se somministrato nella prima fase di CFAHD.

Il trattamento con UDCA deve essere iniziato non appena venga fatta la diagnosi di CFAHD per 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 glicoconiugata: entrando così nel circolo enteroepatico, 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 sieriche, 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 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

Lattosio, cellulosa microcristallina, amido, 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

Astuccio con blister termosaldati di alluminio-PVC.

Astuccio da 20 compresse da 150 mg.

Astuccio da 20 compresse da 300 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 20 compresse da 150 mg - AIC n. 033094018

Acido Ursodesossicolico Mylan Generics 20 compresse da 300 mg - AIC n. 033094020

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/03/2000

Data del rinnovo più recente: 02/03/2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: