

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LITURSOL 150 mg compresse
LITURSOL 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

	<i>compresse 150 mg</i>	<i>compresse 300 mg</i>
Ogni compressa contiene:		
principio attivo:		
acido ursodesossicolico	mg 150	mg 300

Eccipienti con effetti noti:
LITURSOL 150 mg compresse contiene lattosio.
LITURSOL 300 mg compresse contiene olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse da 150 mg
Compresse da 300 mg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

L'acido ursodesossicolico è utilizzato per la proprietà di rendere insatura la bile litogena e sciogliere i calcoli colesterinici, similmente all'azione già nota dell'acido chenodesossicolico (epimero 7-alfa dell'acido ursodesossicolico).

Nei confronti di quest'ultimo l'acido ursodesossicolico risulta preferibile in quanto fornito di più bassa tossicità, di più scarsi effetti collaterali e di maggiore attività.

4.1. Indicazioni terapeutiche

Calcolosi biliare colesterolica, con calcoli radiotrasparenti nella colecisti e nel coledoco, alterazione qualitative nella secrezione biliare con produzione di bile sovra-satura di colesterolo.
Dispepsie biliari.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di LITURSOL a diverso dosaggio (150 - 300 mg) consentono di effettuare cicli posologici calibrati sulla base del peso del paziente e della gravità della patologia.

Nel trattamento della calcolosi biliare colesterolica (calcoli radiotrasparenti) la posologia suggerita è di 5-10 mg/kg/die.

La durata dei cicli di terapia può variare da 4 mesi a oltre 1 anno. Nelle dispepsie biliari la posologia suggerita è di 150-300 mg/die.

Si consiglia l'assunzione del farmaco in dosi giornaliere frazionate, dopo i pasti.

4.3. Controindicazioni

Acido ursodesossicolico 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
- ipersensibilità agli acidi biliari o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Itteri ostruttivi, gravidanza accertata o presunta

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acido ursodesossicolico deve essere assunto sotto controllo medico.

Non sono prevedibili rischi di assuefazione o di farmaco dipendenza.

Nella selezione dei pazienti da sottoporre a terapia è opportuno considerare che l'azione colelitolitica dell'acido ursodesossicolico (come pure del chenodesossicolico) si esplica soltanto nei casi di calcoli colesterolici non calcificati, radiotrasparenti, e detta azione è più lenta se i calcoli superano certe dimensioni (20-30 mm).

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.

Nei pazienti con infezioni biliari, con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione entero-epatica degli acidi biliari (resezione e stomia dell'ileo, ileite regionale, etc.) è consigliabile evitare l'uso del preparato.

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 non deve essere utilizzato.

Le donne che assumono LITURSOL per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo 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 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 al paragrafo 4.2.

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

LITURSOL compresse 150 mg contengono lattosio, pertanto, 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 e altre forme di interazione

Acido ursodesossicolico non deve essere co-somministrato con colestiramina, colestipolo 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.

L'acido ursodesossicolico può influenzare 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 l'acido ursodesossicolico 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 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.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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.

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 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 è necessario escludere una possibile gravidanza.

Gravidanza

L'uso del prodotto si sconsiglia in caso di gravidanza accertata o presunta e di allattamento.

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 (vedere paragrafo 5.3):

L'acido ursodesossicolico non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Nei pochi casi documentati di donne che allattavano al seno i livelli di LITURSOL sono risultati molto bassi e probabilmente non sono da attendersi reazioni avverse nei neonati allattati.

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

LITURSOL non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o 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 (diarrea), 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 ($\geq 1/100$ ma $< 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1.000$ ma $< 1/100$),

Rara ($\geq 1/10.000$ ma $< 1/1.000$)

Molto rara ($< 1/10.000$),

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

Dosi sino anche a 4 g al giorno sono risultate ben tollerate.

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.

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: **preparati a base di acidi biliari**

Codice ATC: **A05AA02**

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Principio attivo di LITURSOL è l'acido ursodesossicolico (UDCA), acido biliare presente nella bile di molti mammiferi, compreso l'uomo: deve il suo nome al fatto di essere stato individuato per la prima volta nella bile dell'orso.

La tossicità sperimentale dell'acido ursodesossicolico è generalmente molto bassa; non è stato evidenziato alcun danno rilevabile a carico dei principali organi sia macroscopicamente che microscopicamente.

L'azione farmacologica prevalente si realizza attraverso la capacità dell'UDCA di aumentare le proprietà solubilizzanti della bile nei confronti del colesterolo, trasformando la bile litogena in non litogena (o litolitica).

Il meccanismo attraverso cui tale effetto si realizza è probabilmente dovuto all'inibizione della sintesi di colesterolo attraverso la riduzione dell'attività enzimatica dell'idrossimetil-glutaril coenzima A riduttasi epatica.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il farmaco dopo ingestione orale, viene assorbito a livello intestinale; la first pass clearance epatica è molto elevata ed il farmaco una volta assorbito viene in gran parte metabolizzato dal fegato ed escreto nella bile in forma coniugata (in prevalenza glico-coniugata) entrando a far parte del circolo entero-epatico; una parte viene escreta con le feci.

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'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 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 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

Compresse da 150 mg: lattosio, talco, magnesio stearato, cellulosa microgranulare.

Compresse da 300 mg: cellulosa microgranulare, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato, talco, silice precipitata, sodio laurilsolfato.

6.2. Incompatibilità

L'acido ursodesossicolico è incompatibile con colestiramina, estrogeni, contraccettivi ormonali ed ipolipemizzanti.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Compresse da 150 mg: Astuccio di cartone contenente un blister da 20 compresse

Compresse da 300 mg: Astuccio di cartone contenente un blister da 20 compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A. - Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Compresse da 150 mg: A.I.C. n. 024615078

Compresse da 300 mg: A.I.C. n. 024615080

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO/RINNOVO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Maggio 1982/Rinnovo: Giugno 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LITURSOL 450 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene: **principio attivo:** acido ursodesossicolico mg 450

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule di gelatina dura contenenti microgranuli bianchi, per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Alterazioni qualitative o quantitative della funzione biligenetica, comprese le forme con bile sovra-satura 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 è di 450 mg al giorno, mentre nei pazienti obesi e comunque in presenza di altri fattori litogeni importanti è opportuno elevare il dosaggio giornaliero; 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.

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

Nelle dispepsie biliari o nelle terapie di mantenimento è opportuno distanziare le dosi.

La somministrazione di Litursol va effettuata in un'unica assunzione serale, preferibilmente al momento di coricarsi.

4.3. Controindicazioni

Acido ursodesossicolico non deve essere utilizzato in pazienti affetti da:

- g. Infiammazione acuta della colecisti o delle vie biliari
- h. occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o cistico)
- i. coliche biliari frequenti
- j. calcoli calcificati radio-opachi
- k. ridotta motilità della colecisti
- l. ipersensibilità agli acidi biliari o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il preparato è pure controindicato nelle pazienti in stato di gravidanza, allattamento ed in presenza di ulcera gastrica o duodenale in fase attiva.

Non somministrare il farmaco in età pediatrica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acido ursodesossicolico deve essere assunto sotto controllo 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 con infezioni biliari, con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione entero-epatica degli acidi biliari (resezione e stomia dell'ileo, ileite regionale, ecc.) è consigliabile evitare l'uso della sostanza.

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 non deve essere utilizzato.

Le donne che assumono LITURSOL per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo 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 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 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 e altre forme di interazione

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi

Acido ursodesossicolico non deve essere co-somministrato con colestiramina, colestipolo 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.

L'acido ursodesossicolico può influenzare 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 l'acido ursodesossicolico 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 dapsona. 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.

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.

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 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 è necessario escludere una possibile gravidanza.

Il trattamento delle donne in età feconda potrà essere intrapreso tenendo presente la necessità di interromperlo in caso di gravidanza.

Gravidanza

Il trattamento è controindicato nelle donne in stato di gravidanza e allattamento.

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 (vedere paragrafo 5.3).

L'acido ursodesossicolico non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Nei pochi documentati casi di donne che allattavano al seno i livelli di LITURSOL sono risultati molto bassi e probabilmente non sono da attendersi reazioni avverse nei neonati allattati.

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

LITURSOL non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o 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 (diarrea), 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 ($\geq 1/100$ ma $< 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1.000$ ma $< 1/100$),

Rara ($\geq 1/10.000$ ma $< 1/1.000$)

Molto rara ($< 1/10.000$),

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

Dosi sino anche a 4 g al giorno sono risultate ben tollerate.

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.

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: **preparati a base di acidi biliari**

Codice ATC: **A05AA02**

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7 β -epimero dell'acido chenodesossicolico ed è un acido biliare presente nella bile, 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 Litursol determina pertanto la formazione di bile insatura in colesterolo.

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 a cessione controllata (Litursol) presenta il notevole vantaggio di assicurare, con una sola assunzione, una liberazione nell'intestino del principio attivo, tale da garantire un livello farmacologico costante 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'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 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 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

Polivinilpirrolidone, polisorbato 80, eudragit "L", talco.

Costituenti della capsula: titanio biossido, gelatina.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Il preparato deve essere conservato "nelle ordinarie condizioni ambiente" previste dalla F.U.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le capsule vengono confezionate in blisters inseriti in astuccio di cartone unitamente al foglio illustrativo. Astuccio da 20 capsule da 450 mg a cessione controllata.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A. – Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 024615092

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO/RINNOVO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Maggio 1982/Rinnovo: Giugno 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del