

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Urdès 150 mg compresse
Urdès 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 150 mg contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossilico 150 mg

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 37,5mg di lattosio

Una compressa da 300 mg contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossilico 300 mg

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 75mg di 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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.

Modo di somministrazione

Le assunzioni vanno effettuate preferibilmente durante o dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Il preparato è pure controindicato nelle pazienti in stato di gravidanza ed in presenza di ulcera gastrica o duodenale in fase attiva.

Urdès non deve essere utilizzato in pazienti affetti da:

- a. infiammazione acuta della colecisti o delle vie biliari
- b. occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o cistico)
- c. episodi frequenti di coliche biliari
- d. calcoli calcificati radio-opachi
- e. ridotta motilità della colecisti
- f. ipersensibilità agli acidi biliari o ad uno qualsiasi degli eccipienti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il presupposto per instaurare un trattamento calcololitico 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. Nei pazienti in trattamento per la dissoluzione di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento, mediante esami colecistografici o ecografici, ogni sei mesi.

Nei pazienti con coliche biliari frequenti, 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, ecc.) è consigliabile evitare l'uso del medicinale.

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

Urdès 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 dovrebbe inoltre permettere 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 tempestiva identificazione della calcificazione dei calcoli, a seconda della loro dimensione, la colecisti deve essere visualizzata (colecistografia orale) nel suo insieme e con evidenziazione delle vie ostruite 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 compromessa o episodi frequenti di coliche bilari, Urdès non deve essere utilizzato.

Le pazienti che assumono Urdès per la dissoluzione dei calcoli biliari devono usare un metodo contraccettivo efficace non ormonale, poiché i contraccettivi orali 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:

In casi molto rari è stato osservato scompenso della cirrosi epatica, che è parzialmente regredito dopo l'interruzione del trattamento.

In rari casi, nei pazienti con CPB (cirrosi biliare primaria) i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento, ad es. il prurito può aumentare. In questo caso la dose di Urdès deve essere ridotta ad una compressa di Urdès 225 mg al giorno, e successivamente incrementata di nuovo gradualmente.

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

Questo medicinale 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 e altre forme di interazione

Urdès 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 pertanto ne inibiscono l'assorbimento e l'efficacia. Nel caso fosse necessario l'impiego di un preparato contenente una di queste sostanze, esso deve essere assunto almeno 2 ore prima o dopo l'assunzione di Urdès.

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

In casi isolati Urdès può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico in volontari sani, la somministrazione concomitante di UDCA (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha indotto un leggero aumento dei livelli plasmatici di rosuvastatina. Il significato clinico di questa interazione con riferimento anche alle altre statine non è noto.

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. È raccomandato uno stretto monitoraggio dei risultati nell'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Potrebbe essere necessario un aumento della dose di nitrendipina. È stata inoltre riportata un'interazione con una riduzione dell'effetto terapeutico del dapson. Tali osservazioni, unitamente ai risultati in vitro, possono indicare una potenziale induzione degli enzimi 3A del citocromo P450 da parte dell'acido ursodesossicolico.

In uno studio di interazione ben strutturato con budesonide, noto substrato del citocromo P450 3A, non è stato comunque osservato alcun effetto di induzione enzimatica.

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

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatolesivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sull'uomo relativi agli effetti sulla fertilità in seguito a trattamento con acido ursodesossicolico.

Gravidanza

I dati relativi all'uso dell'acido ursodesossicolico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione.

Urdès 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 raccomandano contraccettivi orali non ormonali o a basso contenuto di estrogeni.

Tuttavia nelle pazienti che assumono Urdès per la dissoluzione dei calcoli, deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace non ormonale, poiché i contraccettivi orali ormonali possono aumentare la litiasi biliare. Prima di iniziare il trattamento si deve escludere una possibile gravidanza.

Allattamento

In accordo a pochi casi documentati di donne in allattamento, i livelli di acido ursodesossicolico sono molto bassi e probabilmente non sono attese reazioni avverse 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 o 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

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, le segnalazioni di feci pastose o diarrea durante la terapia con acido ursodesossicolico sono comuni.

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 può verificarsi calcificazione dei calcoli biliari durante il trattamento con acido ursodesossicolico. Durante il trattamento della cirrosi biliare primaria di stadio avanzato, in casi molto rari 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 verificarsi 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

Non sono conosciuti casi di sovradosaggio fino a 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 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 farmacoterapeutica: preparati a base di acidi biliari, terapia biliare.

Codice ATC: A05AA02

Meccanismo d'azione

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.

Effetti farmacodinamici

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 Urdès 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

Assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione

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.

Per le caratteristiche di gastroprotezione, la compressa non si disperde nel contenuto gastrico e passa nel duodeno, dove si solubilizza in ambiente alcalino con conseguente ottimizzazione della biodisponibilità dell'UDCA. Ciò consente una sola assunzione del preparato, con il vantaggio di migliorare notevolmente l'adesione del paziente ai cicli di trattamento prescritti.

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

Lattosio, cellulosa microcristallina, amido, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono state segnalate incompatibilità con altre sostanze.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

A temperatura ambiente secondo F.U. IX Ed.

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

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

S.F. Group S.r.l
Via Tiburtina, 1143
00156 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Urdès 20 compresse da 150 mg - A.I.C. n. 026893038
Urdès 20 compresse da 300 mg - A.I.C. n. 026893040

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Giugno 2005

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

URDÈS 225 compresse gastroresistenti
URDÈS 450 compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente da 225 mg contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico 225 mg

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 11,61mg di sodio

Una compressa gastroresistente da 450 mg contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico 450 mg

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 23,22mg di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti per uso orale.

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 allo scioglimento, se sono già presenti calcoli radiotrasparenti; in particolare calcoli colecistici in colecisti funzionante e calcoli nel coledoco residuanti e ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.
Dispepsie biliari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia La disponibilità della confezione normale da 450 mg e quella della confezione a dosaggio dimezzato 225 mg permette di attuare differenti schemi posologici, utili nelle varie condizioni cliniche in cui il preparato è indicato. Nell'uso prolungato, per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia media giornaliera è di 450 mg (pari ad una compressa di Urdès); nei pazienti obesi, o comunque in presenza di altri fattori litogeni importanti, è opportuno elevare il dosaggio giornaliero a 675 mg (cioè 3 compresse di Urdès 225 mg oppure 1 compressa di Urdès 450 mg più una compressa da 225 mg); un dosaggio più elevato è consigliabile anche nei casi con calcoli di dimensioni superiori a 20 mm. 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 o più. Il trattamento non deve comunque superare i 2 anni. Nelle sindromi dispeptiche e nella terapia di mantenimento sono generalmente sufficienti dosi di 225 mg/die. Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico. In particolare l'ottima tollerabilità del preparato permette di adottare anche dosi sensibilmente più elevate.

Modo di somministrazione

La somministrazione di Urdès va effettuata in unica assunzione, preferibilmente durante i pasti. Non è previsto il trattamento di pazienti in età pediatrica.

4.3 Controindicazioni

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

Il preparato è pure controindicato nelle pazienti in stato di gravidanza.

Urdès non deve essere utilizzato in pazienti affetti da:

- a. infiammazione acuta della colecisti o delle vie biliari
- b. occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o cistico)
- c. episodi frequenti di coliche biliari
- d. calcoli calcificati radio-opachi
- e. ridotta motilità della colecisti
- f. ulcera gastrica o duodenale in fase attiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il presupposto per instaurare un trattamento calcololitico 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.

Nei pazienti con coliche biliari frequenti, 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, ecc.) l'uso del medicinale non è raccomandato.

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

Urdès 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 dovrebbe inoltre permettere 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 tempestiva 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 dei calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici o ecografici ogni 6 mesi.

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

Le pazienti che assumono Urdès per la dissoluzione dei calcoli biliari devono usare un metodo contraccettivo efficace non ormonale, poichè i contraccettivi orali 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:

In casi molto rari è stato osservato scompenso della cirrosi epatica, che è parzialmente regredito dopo l'interruzione del trattamento.

In rari casi, nei pazienti con CBP (cirrosi biliare primaria) i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento, ad es. il prurito può aumentare. In questo caso la dose di Urdès deve essere ridotta ad una compressa di Urdès 225 mg al giorno, e successivamente incrementata di nuovo gradualmente.

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

Urdès 225 mg contiene 11,61 mg di sodio per compressa equivalente a 0,58% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Urdès 450 mg contiene 23,22 mg di sodio per compressa equivalente a 1,16% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Urdès 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 pertanto ne inibiscono l'assorbimento e l'efficacia. Nel caso fosse necessario l'impiego di un preparato contenente una di queste sostanze, esso deve essere assunto almeno 2 ore prima o dopo l'assunzione di Urdès.

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

In casi isolati Urdès può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico in volontari sani, la somministrazione concomitante di UDCA (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha indotto un leggero aumento dei livelli plasmatici di rosuvastatina. Il significato clinico di questa interazione con riferimento anche alle altre statine non è noto.

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.

È raccomandato uno stretto monitoraggio dei risultati nell'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Potrebbe essere necessario un aumento della dose di nitrendipina.

È stata inoltre riportata un'interazione con una riduzione dell'effetto terapeutico del dapsona. Tali osservazioni, unitamente ai risultati in vitro, possono indicare una potenziale induzione degli enzimi 3A del citocromo P450 da parte dell'acido ursodesossicolico. In uno studio di interazione ben strutturato con budesonide, noto substrato del citocromo P450 3A, non è stato comunque osservato alcun effetto di induzione enzimatica.

Gli estrogeni e gli agenti riduttori del colesterolo sierico come il clofibrato aumentano la secrezione di colesterolo epatico e possono quindi favorire la litiasi biliare, che è un effetto opposto all'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 e gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sull'uomo relativi agli effetti sulla fertilità in seguito a trattamento con acido ursodesossicolico.

I dati relativi all'uso dell'acido ursodesossicolico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Considerate le sole poche evidenze e gli effetti potenzialmente teratogeni dell'acido ursodesossicolico, specialmente nel primo trimestre, si raccomanda di somministrare l'acido ursodesossicolico solo in caso di assoluta necessità durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione.

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

Allattamento

In accordo a pochi casi documentati di donne in allattamento, i livelli di acido ursodesossicolico sono molto bassi e probabilmente non sono attese reazioni avverse 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 o 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

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:

Comune: feci pastose e diarrea;

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

Patologie epatobiliari:

Molto raro: si è verificato calcificazione dei calcoli biliari durante il trattamento con acido ursodesossicolico; 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

Non sono conosciuti casi di sovradosaggio fino a 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 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.

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 farmacoterapeutica: preparati a base di acidi biliari, terapia biliare.

Codice ATC: A05AA02

Meccanismo d'azione

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.

Effetti farmacodinamici

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 e promozione di un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione

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.

Per le caratteristiche di gastroprotezione, la compressa non si disperde nel contenuto gastrico e passa nel duodeno, dove si solubilizza in ambiente alcalino con conseguente ottimizzazione della biodisponibilità dell'UDCA. Ciò consente una sola assunzione del preparato, con il vantaggio di migliorare notevolmente l'adesione del paziente ai cicli di trattamento prescritti.

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

Cellulosa microcristallina, magnesio stearato, sodio amido glicolato, silice precipitata, copolimero acido metacrilico, talco, trietilcitrato, titanio biossido, polivinilpirrolidone.

6.2 Incompatibilità

Non sono state segnalate incompatibilità con altre sostanze.

6.3 Periodo di Validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio con blister termosaldati di alluminio-PVC
Astuccio da 20 compresse gastroresistenti da 225 mg
Astuccio da 20 compresse gastroresistenti da 450 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

S.F. Group S.r.l -
Via Tiburtina, 1143 -
00156 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Urdès 20 compresse gastroresistenti da 225 mg - A.I.C. n. 026893065
Urdès 20 compresse gastroresistenti da 450 mg - A.I.C. n. 026893053

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Giugno 2005

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO