

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ARISTO 300 mg capsule rigide

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 300 mg di acido ursodesossicolico

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1. **Indicazioni terapeutiche**

Alterazioni qualitative o quantitative della funzione biligenetica, comprese le forme di bile sovrasatura in colesterolo, per opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo o per realizzare condizioni idonee allo scioglimento se sono già presenti calcoli radiotrasparenti; in particolare calcoli colecistici in coleciste funzionante e calcoli nel coledoco residuanti e 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 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, dopo o durante i pasti e alla sera, per mantenere le condizioni idonee allo scioglimento dei calcoli già presenti, la durata del trattamento deve essere ininterrotta per almeno 4 - 6 mesi e fino anche a 12 o più, 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. Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico.

4.3. **Controindicazioni**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ARISTO non deve essere utilizzato da pazienti affetti da:

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

Il trattamento è controindicato nelle donne in stato di gravidanza ed in allattamento. Ulcera gastrica o duodenale in fase attiva. Itteri ostruttivi, epatopatie gravi. Pazienti con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione enteroepatica degli acidi biliari.

Non somministrare in età pediatrica.

4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Acido Ursodesossicolico 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 non deve essere utilizzato.

Le pazienti donne che utilizzano ACIDO URSODESOSSICOLICO ARISTO per la dissoluzione dei calcoli biliari devono utilizzare metodi contraccettivi non ormonali poiché i contraccettivi ormonali possono causare un incremento della litiasi biliare (vedere sezioni 4.5. e 4.6).

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

In pazienti affetti da PBC (cirrosi biliare primitiva), all'inizio del trattamento raramente i sintomi clinici possono peggiorare ad es.

Il prurito può aumentare. In questi casi il dosaggio di ACIDO URSODESOSSICOLICO ARISTO deve essere ridotto ad una capsula da 250 mg al giorno e poi gradualmente aumentato come descritto nella sezione 4.2.

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

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 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 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 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, etc.) è consigliabile evitare l'uso dell'acido ursodesossicolico.

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

Conservare con cura il medicinale e tenerlo fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Acido ursodesossicolico 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.

L'acido ursodesossicolico può aumentare 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 uno studio clinico su volontari sani, l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha determinato un lieve aumento dei livelli di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione che riguarda anche le 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 nei volontari sani. E' inoltre raccomandato un attento monitoraggio dei risultati durante l'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Può essere necessario un incremento 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.

Gli estrogeni e gli agenti riduttori del colesterolo sierico come il clofibrato aumentano, la secrezione epatica di colesterolo e possono perciò 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

Non vi è un numero sufficiente di dati riguardanti l'uso dell'acido ursodesossicolico, durante la gravidanza.

Studi condotti sugli animali non hanno mostrato alcuna influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere sezione 5.3). Non sono disponibili dati sugli effetti sulla sterilità della donna dopo trattamento con acido ursodesossicolico. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione (vedere sezione 5.3).

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

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se utilizzano un metodo contraccettivo sicuro: si consigliano contraccettivi orali non ormonali o a basso contenuto di estrogeni. Tuttavia nelle pazienti che assumono acido ursodesossicolico 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.

Secondo i pochi casi documentati riguardanti donne in allattamento, i livelli di acido ursodesossicolico sono molto bassi e probabilmente non vi sono reazioni avverse nei lattanti.

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

L' ACIDO URISODESOSSICOLICO ARISTO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare ed usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

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

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

Comune ($\geq 1/100$ 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 l'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 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 nella patologia da intossicazione e di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali:

A lungo termine, una terapia ad alte dosi (28-30mg/kg/day) con acido ursodesossicolico, in pazienti affetti da colangite sclerosante primaria (uso "off-label") comporta alte probabilità che si manifestino eventi avversi seri.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Preparati a base di acidi biliari 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 non micellare del colesterolo; formazione di una mesofase liquido-cristallina che permette una solubilizzazione micellare del colesterolo superiore a quella ottenibile nella fase di equilibrio. Il trattamento con ACIDO URSODESOSSICOLICO ARISTO determina, pertanto, la formazione di bile insatura in colesterolo è 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 glicoconiugata, entrando così nel circolo entero-epatico, esso viene parzialmente metabolizzato ad opera della flora intestinale ed i suoi metaboliti vengono eliminati per via fecale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'Acido Ursodesossicolico presenta i vantaggi di una ridotta formazione di litocolato, considerato epatotossico nell'animale da esperimento (nell'uomo impegna i processi di solfatazione), dell'assenza di aumenti delle transaminasi seriche, anche in corso di trattamenti a lungo termine nell'uomo. La tossicità sperimentale dell'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

Amido, magnesio stearato, silice colloidale, gelatina, titanio diossido, E 132

6.2. Incompatibilità

La forma farmaceutica esclude la presenza di incompatibilità.

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente 2 blister in PVC/alluminio ed un foglietto illustrativo. Ogni blister contiene 10 capsule rigide da 300 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ARISTO PHARMA GMBH

WALLWNRODER STRABE 8-10, D-13435 BERLINO GERMANIA

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

ACIDO URSODESOSSICOLICO ARISTO 20 capsule rigide da 300 mg: A.I.C. n° 028746016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28.10.1994 / 08/09/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco