

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deursil 50 mg capsule rigide
Deursil 150 mg capsule rigide
Deursil 300 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene:

Principio attivo:

acido ursodesossicolico (UDCA)	50 mg	150 mg	300 mg
--------------------------------	-------	--------	--------

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule di gelatina dura per uso orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

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.

Colelitiasi colesterolica

Calcoli singoli o multipli radiotrasparenti in pazienti con cistifellea funzionante (come confermato tramite colecistografia orale), in cui vi è una importante controindicazione all'intervento chirurgico, e calcoli nel coledoco residuanti e ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.

Epatopatia colestatica cronica:

- cirrosi biliare primaria,
- colangite sclerosante
- danno epatico causato da mucoviscidosi nell'adulto e nei bambini di età uguale o superiore ai 6 anni.

Dispepsie biliari

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Colelitiasi colesterolica

Adulti

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, per i calcoli biliari di diametro ≤ 1 cm, la posologia media giornaliera è di 10 mg/Kg, in 2-3 volte al giorno; 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 24, 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. Nella terapia di mantenimento sono sufficienti dosi di 300 mg al giorno, suddivise in 2-3 somministrazioni.

- Epatopatia colestatica cronica: cirrosi biliare primaria e colangite sclerosante

Adulti

La dose raccomandata è 13-15 mg/kg in due dosi separate, al mattino e alla sera, al momento dei pasti.

La dose deve essere gradualmente aumentata tramite incrementi per raggiungere tale dose ottimale dopo 4-8 settimane di trattamento;

- epatopatia colestatica come complicanza della mucoviscidosi

Adulti e bambini di età uguale o superiore ai 6 anni

la dose raccomandata è 20 mg/kg/die suddivisi in due - tre dosi, con un aumento ulteriore a 30 mg/kg/die, se necessario.

Dispesie biliari

Adulti

La dose raccomandata è di 300 mg al giorno, suddivisa in 2-3 somministrazioni.

4.3 Controindicazioni

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

Deursil 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. frequenti episodi di coliche biliari
- d. calcoli calcificati radio-opachi
- e. ridotta motilità della colecisti
- f. ulcera gastrica o duodenale in fase attiva
- g. portoenterostomia senza successo o senza recupero di buon flusso biliare nei bambini con atresia biliare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei pazienti 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) l'uso di Deursil non è raccomandato.

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

Durante i primi 3 mesi di trattamento, i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e

gamma-GT devono essere monitorati ogni 4 settimane e in seguito ogni 3 mesi.

Quando utilizzato per la dissoluzione di calcoli colesterinici:

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) 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 di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici o ecografici ogni 6 mesi.

Le pazienti che assumono Deursil per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un efficace metodo di contraccezione non ormonale, dal momento che i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafo 4.5 e 4.6).

Quando utilizzato per il trattamento della cirrosi biliare primitiva (CBP) in stadio avanzato:

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

Nei pazienti con CBP, in rari casi i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio, ad esempio, il prurito può aumentare. In questo caso la dose di Deursil deve essere ridotta e quindi gradualmente nuovamente aumentata (vedere paragrafo 4.2).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'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. In caso di cosomministrazione questi ultimi devono essere assunti 2 ore prima o dopo l'assunzione di acido ursodesossicolico.

L'acido ursodesossicolico può modificare l'assorbimento intestinale della ciclosporina. Nei pazienti in trattamento con ciclosporina deve essere monitorata la concentrazione ematica e la dose di ciclosporina deve essere adattata, se necessario.

L'acido ursodesossicolico può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha indotto un leggero aumento dei valori 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 degli effetti dell'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Può essere necessario un aumento della dose di nitrendipina.

È stata inoltre segnalata un'interazione con riduzione dell'effetto terapeutico del dapsona. Tali osservazioni, unitamente alle prove in vitro indicano che l'acido ursodesossicolico può indurre una potenziale induzione del citocromo P450 3A. 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 serico, come il clofibrato, aumentano la secrezione del colesterolo epatico e possono quindi favorire la litiasi biliare, che è un effetto opposto a quello dell'acido ursodesossicolico 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

Studi condotti su animali non hanno evidenziato alcuna influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedi paragrafo 5.3).

Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti sulla fertilità negli esseri umani dopo trattamento con acido ursodesossicolico.

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

Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva specialmente nella fase iniziale della gestazione (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se utilizzano un metodo anticoncezionale 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 contraccettivo efficace non ormonale, poiché i contraccettivi orali ormonali possono aumentare la litiasi biliare. Prima di iniziare il trattamento deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza.

Allattamento

In base ai pochi casi documentati di allattamento al seno i livelli di acido ursodesossicolico nel latte materno sono molto bassi e probabilmente non si dovrebbero attendere effetti avversi nel lattante.

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

Deursil 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 si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000$ to $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$
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: calcificazione dei calcoli biliari, 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

In caso di ingestione accidentale di elevate dosi di acido ursodesossicolico il trattamento è sintomatico.

Si consiglia di somministrare colestiramina in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Non sono noti casi di sovradosaggio oltre 4 g al giorno (dose questa risultata ben tollerata).

In caso di sovradosaggio può manifestarsi diarrea. L'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce con l'aumentare della dose e quindi viene maggiormente escreto con le feci.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia biliare ed epatica, codice ATC: A05AA02

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7 beta-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 e promozione di un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

Popolazione pediatrica

Fibrosi cistica

È disponibile un'esperienza a lungo termine, fino a 10 anni e oltre, derivante da relazioni cliniche, relativa al trattamento con UDCA in pazienti pediatrici con fibrosi cistica associata a patologie epatobiliari (CFAHD). C'è l'evidenza che il trattamento con UDCA possa diminuire la proliferazione del dotto biliare, fermare la progressione del danno istologico ed anche invertire i cambiamenti epatobiliari, se somministrato ad uno stadio iniziale della CFAHD. Si deve iniziare il trattamento con UDCA non appena viene diagnosticata la 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 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.

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 1 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 biossido (E171), ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: blister in astuccio di cartone.

Confezioni

Deursil 50 mg capsule rigide 20 - 40 - 60 capsule.

Deursil 150 mg capsule rigide 20 - 30 - 40 capsule.

Deursil 300 mg capsule rigide 10 - 20 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH – Ziegelhof 24 - 17489 Greifswald - Germania

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Deursil 50 mg capsule rigide 20 capsule: AIC n° 023605013
Deursil 50 mg capsule rigide 40 capsule: AIC n° 023605025
Deursil 50 mg capsule rigide 60 capsule: AIC n° 023605037
Deursil 150 mg capsule rigide 20 capsule: AIC n° 023605076
Deursil 150 mg capsule rigide 30 capsule: AIC n° 023605088
Deursil 150 mg capsule rigide 40 capsule: AIC n° 023605090
Deursil 300 mg capsule rigide 10 capsule: AIC n° 023605102
Deursil 300 mg capsule rigide 20 capsule: AIC n° 023605114

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Deursil 50 mg e 150 mg capsule rigide: 17 luglio 1978

Deursil 300 mg capsule rigide: 25 gennaio 1980

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deursil 450 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Deursil 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo

acido ursodesossicolico (UDCA)	450 mg	225 mg
--------------------------------	--------	--------

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 1,5 mg di sorbitolo (Deursil 225 mg) o 3 mg di sorbitolo (Deursil 450 mg) e metile p-idrossibenzoato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Deursil capsule rigide a rilascio prolungato: capsule di gelatina dura contenenti 3 compresse a cessione differenziata, per uso orale.

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.

Colelitiasi colesterolica

Calcoli singoli o multipli radiotrasparenti in pazienti con cistifellea funzionante (come confermato tramite colecistografia orale), in cui vi è una importante controindicazione all'intervento chirurgico, e calcoli nel coledoco residuanti e ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari.

Dispepsie biliari

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Colelitiasi colesterolica

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, per i calcoli biliari di diametro ≤ 1 cm la posologia media giornaliera è di 450 mg al giorno, mentre nei pazienti obesi, o comunque in presenza di altri fattori litogeni importanti, è opportuno elevare il dosaggio giornaliero a 675 mg.

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 24, 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 terapie di mantenimento sono sufficienti dosi minori: 225 mg al giorno.

Dispesie biliari

La dose raccomandata è 225 mg al giorno.

Modo di somministrazione

La somministrazione di Deursil capsule rigide a rilascio prolungato va effettuata in una unica assunzione serale, preferibilmente al momento di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

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

Deursil 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. frequenti episodi 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 di impiego

Nei pazienti 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) l'uso di Deursil non è raccomandato.

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

Durante i primi 3 mesi di trattamento, i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e gamma-GT devono essere monitorati dal proprio medico ogni 4 settimane e in seguito ogni 3 mesi.

Quando utilizzato per la dissoluzione di calcoli colesterinici:

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) 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 di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici o ecografici ogni 6 mesi.

Le pazienti che assumono Deursil per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un efficace metodo di contraccettazione non ormonale, dal momento che i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafo 4.5 e 4.6).

Quando utilizzato per il trattamento della cirrosi biliare primitiva (CBP) in stadio avanzato:

Molto raramente è stato osservato scompenso della cirrosi epatica, che è parzialmente regredito dopo

l'interruzione del trattamento.

Nei pazienti con CBP, in rari casi i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio, ad esempio, il prurito può aumentare. In questo caso la dose di Deursil deve essere ridotta a una capsula da 225 mg al giorno e quindi gradualmente nuovamente aumentata 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.

Deursil capsule rigide a rilascio prolungato contiene metile p-idrossibenzoato: Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Deursil 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato contiene 1,5 mg di sorbitolo per capsula.

Deursil 450 mg capsule rigide a rilascio prolungato contiene 3 mg di sorbitolo per capsula.

Da tenere in considerazione l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'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. In caso di cosomministrazione questi ultimi devono essere assunti 2 ore prima o dopo l'assunzione di acido ursodesossicolico.

L'acido ursodesossicolico può modificare l'assorbimento intestinale della ciclosporina. Nei pazienti in trattamento con ciclosporina deve essere monitorata la concentrazione ematica e la dose di ciclosporina deve essere adattata, se necessario.

L'acido ursodesossicolico può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha indotto un leggero aumento dei valori 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 degli effetti dell'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Può essere necessario un aumento della dose di nitrendipina.

È stata inoltre segnalata un'interazione con riduzione dell'effetto terapeutico del dapsona. Tali osservazioni, unitamente alle prove in vitro indicano che l'acido ursodesossicolico può indurre una potenziale induzione del citocromo P450 3A. 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 serico, come il clofibrato, aumentano la secrezione del colesterolo epatico e possono quindi favorire la litiasi biliare, che è un effetto opposto a quello dell'acido ursodesossicolico 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

Studi condotti su animali non hanno evidenziato alcuna influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedi paragrafo 5.3).

Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti sulla fertilità negli esseri umani dopo trattamento con acido ursodesossicolico.

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

Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva specialmente nella fase iniziale della gestazione (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se utilizzano un metodo anticoncezionale 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 contraccettivo efficace non ormonale, poiché i contraccettivi orali ormonali possono aumentare la litiasi biliare. Prima di iniziare il trattamento deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza.

Allattamento

In base ai pochi casi documentati di allattamento al seno i livelli di acido ursodesossicolico nel latte materno sono molto bassi e probabilmente non si dovrebbero attendere effetti avversi nel lattante.

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

Deursil 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 si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000$ to $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$
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 verificata 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

In caso di ingestione accidentale di elevate dosi di acido ursodesossicolico il trattamento è sintomatico. Si consiglia di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Non sono noti casi di sovradosaggio oltre 4 g al giorno.

In caso di sovradosaggio può manifestarsi diarrea. L'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce con l'aumentare della dose e quindi viene maggiormente escreto con le feci.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia biliare ed epatica, codice ATC: A05AA02

L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta il 7 beta-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 e promozione di un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'acido ursodesossicolico viene facilmente assorbito a livello intestinale, captato dal fegato ed escreto nella bile in forma prevalentemente glico-coniugata: entrando così nel circolo enteroepatico; esso viene parzialmente metabolizzato ad opera della flora intestinale ed i suoi metaboliti vengono eliminati per via fecale.

La nuova formulazione di Deursil a cessione ripetuta (Deursil capsule rigide a rilascio prolungato) presenta il notevole vantaggio di assicurare, con una sola assunzione, una liberazione nell'intestino del principio attivo in tre tempi successivi, tale da garantire una sua biodisponibilità per circa 7-8 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'acido ursodesossicolico presenta i vantaggi di una ridotta formazione di litocolato, considerato epatotossico nell'animale da esperimento (nell'uomo impegna i processi di solfatazione), dell'assenza di

aumenti delle transaminasi 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 1 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, carbossimetilcellulosa sodica, polivinilpirrolidone, sorbitolo (E 420), gelatina, metile p-idrossibenzoato, talco, magnesio stearato, titanio biossido (E171), copolimeri dell'acido metacrilico, tributil citrato, ferro ossido rosso (E172), polietilenglicole 6000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: blister in astuccio di cartone.

Confezioni

Deursil 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato 10 - 20 - 30 - 40 capsule.

Deursil 450 mg capsule rigide a rilascio prolungato 10 - 20 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH – Ziegelhof 24 - 17489 Greifswald - Germania

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Deursil 450 mg capsule rigide a rilascio prolungato 10 capsule: AIC n° 023605126

Deursil 450 mg capsule rigide a rilascio prolungato 20 capsule: AIC n° 023605138

Deursil 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato 10 capsule: AIC n° 023605140

Deursil 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato 20 capsule: AIC n° 023605153

Deursil 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato 30 capsule: AIC n° 023605165

Deursil 225 mg capsule rigide a rilascio prolungato 40 capsule: AIC n° 023605177

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 luglio 1982

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco