

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

URSOLISIN 150 mg capsule rigide  
URSOLISIN 300 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### 150 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene:

##### Principio attivo

Acido ursodesossicolico mg 150

#### 300 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene:

##### Principio attivo

Acido ursodesossicolico mg 300

Per gli eccipienti, vedere 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni Terapeutiche

Alterazioni qualitative e 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 o ricorrenti dopo interventi sulle vie biliari; dispepsie biliari.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

La disponibilità delle confezioni da 150 e 300 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 5-10 mg/Kg; nella maggior parte dei casi, la posologia giornaliera risulta compresa fra 300 e 600 mg pari a 2-4 capsule da 150 mg al giorno, con la possibilità anche di utilizzare 1 capsula da 300 mg due volte al giorno (mattino e 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 e più. Nelle sindromi dispeptiche e nella terapia di mantenimento sono generalmente sufficienti dosi di 150 mg una o due volte al giorno. Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico; in particolare l'ottima tollerabilità del preparato permette di adottare anche dosi sensibilmente più elevate. Le assunzioni vanno effettuate preferibilmente durante o dopo i pasti.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ursolisin 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. compromessa contrattilità della colecisti
- f. ipersensibilità agli acidi biliari o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Ursolisin deve essere assunto sotto controllo medico.

Durante i primi 3 mesi di trattamento, i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e  $\gamma$ -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 responsivi 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 valutare il miglioramento terapeutico e la tempestiva identificazione di qualsiasi 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, Ursolisin non deve essere utilizzato.

Le pazienti che assumono Ursolisin per lo scioglimento di calcoli devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace non ormonale in quanto 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:*

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

In pazienti con PBC (cirrosi biliare primaria), in rari casi i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento, ad esempio può aumentare il prurito. In tal caso la dose di acido ursodesossicolico deve essere ridotta ad una capsula da 250 mg al giorno e in seguito aumentata gradualmente come descritto nel 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**

Ursolisin 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 Ursolisin.

Ursolisin può influire sull'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 Ursolisin può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

In uno studio clinico su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/giorno) e rosuvastatina (20 mg/giorno) ha portato a livelli plasmatici lievemente elevati di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione anche per quanto riguarda le altre statine non è nota.

L'acido ursodesossicolico ha mostrato di ridurre il picco delle concentrazioni plasmatiche (C<sub>max</sub>) 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 una riduzione dell'effetto terapeutico del dapsona. Tali osservazioni, unitamente alle prove in vitro possono indicare una potenziale induzione degli enzimi 3A del citocromo P450 da parte dell'acido ursodesossicolico.

Tuttavia, non è stata osservata induzione in uno studio ben disegnato di interazione con budesonide, un noto substrato del citocromo P450 3A.

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

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Studi su animali non hanno mostrato alcuna influenza 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.

Non esistono o sono limitati, i dati sull'uso dell'acido ursodesossicolico in donne in gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione (vedere paragrafo 5.3).

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

In base ai pochi casi documentati di donne che allattano al seno, i livelli di acido ursodesossicolico nel latte materno sono molto bassi e probabilmente non sono da attendersi reazioni avverse in 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

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

Molto rara/Non nota ( $< 1/10000$  / 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 state comuni.

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 può verificare 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 manifestarsi orticaria.

#### **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.

*Ulteriori informazioni su popolazioni speciali:* La terapia a lungo termine con acido ursodesossicolico a dosi elevate (28-30 mg/kg/giorno) in pazienti con colangite sclerosante primitiva (uso non autorizzato detto *off-label*) è stata associata a frequenze più elevate di gravi eventi avversi.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Epatobiliare antilittogeno, litolitico, codice ATC A05AA02  
Il principio attivo del farmaco è rappresentato dall'acido ursodesossicolico acido biliare presente fisiologicamente come l'acido colico e l'acido chenodesossicolico, nella bile umana sia pure in limitate quantità. L'acido ursodesossicolico da tempo usato in clinica per il trattamento di varie affezioni a carico delle vie biliari, è stato riconosciuto recentemente in grado di aumentare la capacità solubilizzante della bile nei confronti del colesterolo trasformando la bile litogena in non litogena. L'attività clinico-terapeutica del farmaco riguarda la capacità di desaturare la bile litogena e di correggere alterazioni della funzione biligenetica, con l'effetto di opporsi alla formazione di calcoli di colesterolo e di realizzare condizioni idonee per il loro scioglimento, se già presenti; tali proprietà consentono al farmaco di influire pure, con notevole e pronta efficacia, sui sintomi di tipo dispeptico che a tali forme si accompagnano. L'assenza di effetti indesiderati suggerisce che l'acido ursodesossicolico possa essere più sicuro e meglio accetto dei precedenti trattamenti calcololitici.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'acido ursodesossicolico, dopo somministrazione orale viene assorbito dal tratto gastrointestinale sia con un meccanismo passivo a livello del digiuno e del colon che con meccanismo attivo a livello dell'ileo. La clearance epatica è elevata: il farmaco viene in massima parte metabolizzato a livello epatico. L'escrezione avviene attraverso la bile, in forma coniugata, nel circolo entero-epatico e in parte con le feci.

### **5.3. Dati precilnici di sicurezza**

Le prove di tossicità acuta nel topo e nel ratto hanno dimostrato che il prodotto è dotato di una tossicità molto bassa per via orale (DL50 nel topo > 6000 mg/Kg). Le prove di tossicità prolungata per 24 settimane nel ratto e nel cane hanno dimostrato la buona tollerabilità dell'acido ursodesossicolico. Non si è evidenziato alcun effetto fetotossico nell'animale da esperimento nè effetti dannosi sulla mucosa gastrica o sulla motilità intestinale, anche con dosi superiori alle dosi terapeutica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Amido di mais; Magnesio stearato; Silice precipitata;  
Composizione capsula contenitrice: Gelatina purissima, Titanio biossido.

### **6.2. Incompatibilità**

Non sono segnalate in letteratura né rilevate nella pratica clinica. (Si fa riferimento al punto 4.5).

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Capsule autobloccanti di gelatina dura in blisters di alluminio e PVC.

150 mg capsule rigide - 20 capsule

150 mg capsule rigide - 30 capsule

150 mg capsule rigide - 40 capsule

300 mg capsule rigide - 10 capsule

300 mg capsule rigide - 20 capsule

**6.6. Istruzioni per l'uso**

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
MAGIS FARMACEUTICI Srl - Via Gian Battista Cacciamali, 34- 25125 BRESCIA.

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

150 mg capsule rigide - 20 capsule A.I.C. n° 025430063

150 mg capsule rigide - 30 capsule A.I.C. n° 025430075

150 mg capsule rigide - 40 capsule A.I.C. n° 025430087

300 mg capsule rigide - 10 capsule A.I.C. n° 025430099

300 mg capsule rigide - 20 capsule A.I.C. n° 025430101

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di rinnovo: Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**