

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Proursan 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di acido ursodesossicolico (ursodeoxycholic acid, UDCA) come principio attivo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore quasi bianco, di forma ovale con una linea d'incisione su ciascun lato, 17 mm di lunghezza e 9 mm di larghezza.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per la dissoluzione dei calcoli di colesterolo della colecisti. I calcoli biliari non devono apparire come ombre sulle immagini radiografiche e non devono superare i 15 mm di diametro. La colecisti deve essere funzionante nonostante il(i) calcolo(i) biliare(i). Per il trattamento sintomatico della colangite biliare primitiva (Primary Biliary Cholangitis, PBC), a condizione che non vi sia cirrosi epatica scompensata.

#### Popolazione pediatrica

Per il trattamento dei disturbi epatobiliari associati a fibrosi cistica nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Si raccomanda la seguente dose giornaliera per le varie indicazioni:

##### Per la dissoluzione dei calcoli di colesterolo

Proursan è indicato nei pazienti con peso corporeo pari o superiore a 47 kg. Per i pazienti che pesano meno di 47 kg o che non sono in grado di ingerire Proursan, sono disponibili altre forme farmaceutiche (sospensione) contenenti acido ursodesossicolico.

Circa 10 mg di acido ursodesossicolico per kg di peso corporeo, che corrispondono a:

47-60 kg	1 compressa rivestita con film
61-80 kg	1½ compressa rivestita con film

81-100 kg	2 compresse rivestite con film
Oltre 100 kg	2½ compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film devono essere assunte alla sera, prima di coricarsi.

Il tempo necessario per la dissoluzione dei calcoli biliari può variare da 6 a 24 mesi. Se dopo 12 mesi non si è verificata alcuna riduzione delle dimensioni dei calcoli biliari, non si deve continuare la terapia.

Il successo del trattamento deve essere controllato mediante ecografia o radiografia ogni 6 mesi. Durante gli esami di follow-up è inoltre necessario controllare se nel frattempo si è verificata una calcificazione dei calcoli. In tal caso il trattamento deve essere concluso.

Per il trattamento sintomatico della colangite biliare primitiva (PBC)

Prousan è indicato nei pazienti con peso corporeo pari o superiore a 47 kg. Per i pazienti che pesano meno di 47 kg o che non sono in grado di ingerire Prousan, sono disponibili altre forme farmaceutiche (sospensione) contenenti acido ursodesossicolico.

La dose giornaliera dipende dal peso corporeo e varia da 1½ a 3½ compresse rivestite con film (14 ± 2 mg di acido ursodesossicolico per kg di peso corporeo).

Per i primi 3 mesi di trattamento Prousan deve essere assunto suddividendo la dose giornaliera in più dosi distribuite nell'arco della giornata. Con il miglioramento dei valori epatici, la dose giornaliera può essere assunta una volta al giorno, alla sera.

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg/kg p.c.)	Prousan 500 mg compresse rivestite con film			
		primi 3 mesi			successivamente
		mattino	mezzogiorno	sera	sera (1 volta al giorno)
47-62	12-16	½	½	½	1½
63-78	13-16	½	½	1	2
79-93	13-16	½	1	1	2½
94-109	14-16	1	1	1	3
oltre 110	-	1	1	1½	3½

L'uso di Prousan nella PBC può proseguire a tempo indeterminato.

All'inizio del trattamento nei pazienti con colangite biliare primitiva i sintomi clinici potrebbero peggiorare, ad esempio potrebbe verificarsi un aggravamento della sensazione di prurito. In tale caso, la terapia deve essere continuata con ½ compressa rivestita con film di Prousan al giorno, effettuando aumenti graduali e progressivi della dose (aumento della dose giornaliera di ½ compressa rivestita con film a settimana) fino a raggiungere nuovamente la dose prevista nel rispettivo piano posologico.

Popolazione pediatrica

Bambini affetti da fibrosi cistica di età compresa tra 6 e 18 anni

20 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi, con un ulteriore aumento a 30 mg/kg/die se necessario.

Peso corporeo (kg)	Prousan 500 mg compresse rivestite con film		
	mattino	mezzogiorno	sera
20-29	½	-	½

30-39	½	½	½
40-49	½	½	1
50-59	½	1	1
60-69	1	1	1
70-79	1	1	1½
80-89	1	1½	1½
90-99	1½	1½	1½
100-109	1½	1½	2
oltre 110	1½	2	2

Proursan è controindicato nei bambini di età inferiore a 6 anni a causa della forma farmaceutica e del dosaggio di questa presentazione.

#### Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere ingerite con un po' di liquido, senza masticare. Le compresse devono essere assunte regolarmente.

#### **4.3 Controindicazioni**

Proursan non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da:

- ipersensibilità agli acidi biliari o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- infiammazione acuta della colecisti e delle vie biliari,
- occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o di un dotto cistico),
- frequenti episodi di coliche biliari,
- calcoli biliari calcificati radio opachi,
- alterata contrattilità della colecisti,

#### Popolazione pediatrica

- portoenterostomia senza successo o con mancato ripristino di un buon flusso biliare in bambini con atresia biliare.

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

Proursan deve essere assunto sotto controllo medico.

Proursan è indicato nei pazienti con peso corporeo pari o superiore a 47 kg. Per i pazienti che pesano meno di 47 kg o che non sono in grado di ingerire Proursan potrebbero essere disponibili altre formulazioni contenenti acido ursodesossicolico.

Durante i primi tre mesi di trattamento, il medico deve monitorare i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e  $\gamma$ -GT ogni 4 settimane, e successivamente ogni 3 mesi. Oltre a permettere l'identificazione di pazienti "responders" e "non responders" in trattamento per colangite biliare primitiva, tale monitoraggio dovrebbe inoltre favorire una diagnosi precoce di un potenziale deterioramento epatico, particolarmente in pazienti con colangite biliare primitiva in stadio avanzato.

#### Quando utilizzato per la dissoluzione dei calcoli di colesterolo

Al fine di valutare i progressi terapeutici e di rilevare tempestivamente eventuali calcificazioni dei calcoli, a seconda delle dimensioni del calcolo, la colecisti dovrà essere valutata visivamente

(colecistografia orale) mediante panoramica e proiezioni delle vie occluse in posizione ortostatica e supina (controllo ecografico) 6-10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Se non è possibile una visualizzazione della colecisti con immagini radiografiche, o in caso di calcoli biliari calcificati, contrattilità alterata della colecisti o episodi frequenti di coliche biliari, Proursan non deve essere utilizzato.

Le pazienti che assumono Proursan per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace, poiché i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

#### Quando utilizzato per il trattamento della colangite biliare primitiva in stadio avanzato

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

Nei pazienti con PBC, in rari casi i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento, ad esempio il prurito può aumentare. In questo caso la dose di Proursan deve essere ridotta a  $\frac{1}{2}$  compressa di Proursan 500 mg al giorno e poi di nuovo gradualmente aumentata come descritto nel paragrafo 4.2.

In caso di diarrea, la dose deve essere ridotta e, in caso di diarrea persistente, la terapia deve essere interrotta.

#### Proursan contiene sodio (sodio amido glicolato tipo A)

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, ossia è essenzialmente "privo di sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Proursan non deve essere somministrato in concomitanza con colestiramina, colestipolo o medicinali antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), poiché questi preparati legano l'acido ursodesossicolico nell'intestino e ne ostacolano l'assorbimento compromettendone l'efficacia. Qualora sia necessario utilizzare un preparato contenente uno di questi principi attivi, l'assunzione deve avvenire almeno 2 ore prima o dopo la somministrazione di Proursan. L'acido ursodesossicolico può influire sull'assorbimento della ciclosporina a livello intestinale. Pertanto, nei pazienti trattati con ciclosporina, il medico deve controllare le concentrazioni ematiche di questa sostanza e, se necessario, deve effettuare un aggiustamento della dose di ciclosporina.

In casi isolati, l'acido ursodesossicolico può ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina.

In uno studio clinico su volontari sani, l'uso concomitante di UDCA (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha determinato un lieve aumento dei livelli plasmatici di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione anche riguardo ad altre statine non è nota.

È stato osservato che l'acido ursodesossicolico riduce le concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) e l'area sotto la curva (AUC) del calcio-antagonista nitrendipina in volontari sani. Si raccomanda un attento monitoraggio dell'esito dell'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Può essere necessario aumentare la dose di nitrendipina. È stata anche riportata un'interazione con riduzione dell'effetto terapeutico del dapsona. Queste osservazioni, insieme ai risultati *in vitro*, potrebbero indicare una potenziale induzione degli enzimi del citocromo P450 3A da parte dell'acido ursodesossicolico.

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

Gli ormoni estrogenici e gli agenti che riducono il colesterolo nel sangue, come il clofibrato, aumentano la secrezione epatica di colesterolo e possono quindi favorire la litiasi biliare, che è un effetto contrario a quello dell'acido ursodesossicolico utilizzato per la dissoluzione dei calcoli biliari.

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

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di acido ursodesossicolico in donne in gravidanza oppure esistono in numero limitato. Alcuni studi condotti su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione (vedere paragrafo 5.3). Proursan non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se fanno uso di metodi contraccettivi affidabili: si raccomanda l'uso di misure contraccettive non ormonali o orali a basso contenuto di estrogeni. Tuttavia, nelle pazienti che assumono Proursan per la dissoluzione di calcoli biliari, è necessario utilizzare misure contraccettive non ormonali efficaci, poiché i contraccettivi ormonali orali possono aumentare la litiasi biliare. Prima di iniziare il trattamento si deve escludere la possibilità di una gravidanza.

##### Allattamento

Secondo alcuni casi documentati di donne in allattamento, i livelli di acido ursodesossicolico nel latte materno sono molto bassi e probabilmente non sono da attendersi reazioni avverse nei neonati allattati al seno.

##### Fertilità

Studi sugli animali non hanno evidenziato un'influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sugli effetti sulla fertilità nei soggetti umani dopo il trattamento con acido ursodesossicolico.

#### **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 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

*Comuni:* in alcuni studi clinici sono state osservate feci pastose o diarrea

*Molto rare:* dolore severo nella parte superiore destra dell'addome (in pazienti con colangite biliare primitiva).

##### Patologie epatobiliari

*Molto rare:* calcificazione dei calcoli biliari, scompenso della cirrosi epatica (in pazienti con colangite biliare primitiva in stadio avanzato), parzialmente regredita dopo l'interruzione del trattamento.

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Molto rare:* 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 sovradosaggio può manifestarsi diarrea. In generale, altri sintomi di sovradosaggio sono improbabili perché l'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce con l'aumentare della dose e quindi ne viene escreta una maggiore quantità 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

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, preparati a base di acidi biliari, codice ATC: A05AA02.

L'acido ursodesossicolico è presente in piccole quantità nella bile umana.

A seguito di somministrazione orale, induce una diminuzione della saturazione del colesterolo nella colecisti attraverso il blocco del riassorbimento del colesterolo a livello intestinale e la riduzione del rilascio di colesterolo nella bile. Presumibilmente si verifica una graduale decomposizione dei calcoli di colesterolo per effetto della dispersione del colesterolo e della formazione di cristalli liquidi. Secondo le attuali conoscenze, l'effetto dell'acido ursodesossicolico nelle patologie epatiche e colestatiche è dovuto a un relativo scambio tra acidi biliari con azione detergente, lipofili e tossici, e l'acido ursodesossicolico - che è idrofilo, citoprotettivo e non tossico -, nonché a un miglioramento della capacità secretoria degli epatociti e a processi di immunoregolazione.

#### Popolazione pediatrica

##### Fibrosi cistica

Sono disponibili relazioni cliniche che documentano esperienze a lungo termine (fino a 10 anni e oltre) relative al trattamento con acido ursodesossicolico in pazienti pediatrici con patologie epatobiliari associate a fibrosi cistica (cystic fibrosis associated hepatobiliary disorders, CFAHD). Esistono prove che dimostrano che il trattamento con acido ursodesossicolico può diminuire la proliferazione dei dotti biliari, arrestare la progressione del danno istologico e persino invertire i cambiamenti epatobiliari, se somministrato ad uno stadio iniziale della CFAHD. Al fine di ottimizzarne l'efficacia, il trattamento con acido ursodesossicolico deve iniziare non appena viene diagnosticata la CFAHD.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, l'acido ursodesossicolico viene riassorbito rapidamente nel digiuno e nell'ileo superiore mediante trasporto passivo e nell'ileo terminale mediante trasporto attivo. Il tasso di riassorbimento è generalmente del 60-80%.

##### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo il riassorbimento gli acidi biliari si coniugano quasi completamente con gli amminoacidi glicina e taurina nel fegato, dopodiché avviene l'escrezione biliare. La clearance di primo passaggio a livello epatico può raggiungere il 60%.

Nell'intestino si verifica una parziale degradazione batterica in acido 7-cheto-litocolico e acido litocolico. L'acido litocolico è tossico per il fegato e induce danni al parenchima epatico in varie specie animali. Nell'uomo è riassorbito solo in misura molto limitata. Questa frazione viene solfatata dal fegato e quindi detossicata. Si verifica quindi una nuova escrezione biliare, seguita dall'escrezione fecale.

L'emivita biologica dell'acido ursodesossicolico è di circa 3,5-5,8 giorni.

L'acido ursodesossicolico, che è più idrofilo, si accumula nella bile in funzione della dose giornaliera e della malattia di base o della condizione del fegato. Contemporaneamente si verifica una riduzione relativa degli altri acidi biliari più lipofili.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

Gli studi riguardanti la tossicità acuta condotti sugli animali non hanno evidenziato alcun danno tossico.

#### Tossicità cronica

Gli studi riguardanti la tossicità subcronica condotti nelle scimmie hanno mostrato effetti epatotossici nei gruppi a cui sono state somministrate alte dosi, inclusi cambiamenti funzionali (ad es. cambiamenti negli enzimi epatici) e cambiamenti morfologici come proliferazione dei dotti biliari, focolai infiammatori portali e necrosi epatocellulare. È molto probabile che questi effetti tossici siano attribuibili all'acido litocolico, un metabolita dell'acido ursodesossicolico, che nelle scimmie - diversamente da ciò che avviene negli umani - non viene detossificato.

L'esperienza clinica conferma che gli effetti epatotossici descritti sono di non apparente rilevanza negli umani.

#### Potenziale cancerogeno e mutageno

Studi a lungo termine in topi e ratti non hanno mostrato evidenze di potenziale cancerogeno dell'acido ursodesossicolico.

I test di tossicità genetica *in vitro* e *in vivo* con acido ursodesossicolico hanno dato risultati negativi.

#### Tossicità riproduttiva

Negli studi sui ratti si sono verificate malformazioni della coda dopo una dose di 2.000 mg di acido ursodesossicolico per kg di peso corporeo. Nei conigli non sono stati riscontrati effetti teratogeni, sebbene si siano verificati effetti embriotossici (a partire da una dose di 100 mg per kg di peso corporeo). L'acido ursodesossicolico non ha avuto alcun effetto sulla fertilità nei ratti e non ha influito sullo sviluppo peri- e post-natale della prole.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Interno della compressa

Amido di mais

Amido di mais, pregelatinizzato

Sodio amido glicolato A

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Opadry bianco 03B28796:

- Ipromellosa 6
- Titanio diossido (E171)
- Macrogol 400

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/alluminio, astuccio.

Dimensioni della confezione: 20, 40, 50, 60, 80 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle

140 00 Praga 4

Repubblica Ceca

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

AIC n. 048943070 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943082 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943094 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943106 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943118 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943120 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: [Completare con i dati nazionali]



## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Proursan 400 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di acido ursodesossicolico (ursodeoxycholic acid, UDCA).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore quasi bianco, rotonde, biconvesse, con una linea d'incisione su entrambi i lati, in media di 12 mm circa.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per la dissoluzione dei calcoli di colesterolo nella colecisti. I calcoli biliari non devono apparire come ombre sulle immagini radiografiche e non devono superare i 15 mm di diametro. La colecisti deve essere funzionante nonostante il(i) calcolo(i) biliare(i).

Per il trattamento sintomatico della colangite biliare primitiva (Primary Biliary Cholangitis, PBC), a condizione che non vi sia cirrosi epatica scompensata.

#### Popolazione pediatrica

Per il trattamento dei disturbi epatobiliari associati a fibrosi cistica nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Si raccomanda la seguente dose giornaliera per le varie indicazioni:

##### Per la dissoluzione dei calcoli di colesterolo

Proursan è indicato nei pazienti con peso corporeo pari o superiore a 47 kg. Per i pazienti che pesano meno di 47 kg o che non sono in grado di ingerire Proursan, sono disponibili altre forme farmaceutiche (sospensione) contenenti acido ursodesossicolico.

Circa 10 mg di acido ursodesossicolico per kg di peso corporeo, che corrispondono a:

47-50 kg	1 compressa rivestita con film
51-70 kg	1½ compressa rivestita con film

71-90 kg	2 compresse rivestite con film
91-110 kg	2½ compresse rivestite con film
Oltre 110 kg	3 compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film devono essere assunte alla sera, prima di coricarsi.

Il tempo necessario per la dissoluzione dei calcoli biliari generalmente varia da 6 a 24 mesi, a seconda delle dimensioni e della composizione del(i) calcolo(i). Se dopo 12 mesi non si è verificata alcuna riduzione delle dimensioni dei calcoli biliari, non si deve continuare la terapia.

Il successo del trattamento deve essere controllato mediante ecografia o radiografia ogni 6 mesi.

Durante gli esami di follow-up è inoltre necessario controllare se nel frattempo si è verificata una calcificazione dei calcoli. In tal caso il trattamento deve essere concluso.

Per il trattamento sintomatico della colangite biliare primitiva (PBC)

Proursan è indicato nei pazienti con peso corporeo pari o superiore a 47 kg. Per i pazienti che pesano meno di 47 kg o che non sono in grado di ingerire Proursan, sono disponibili altre forme farmaceutiche (sospensione) contenenti acido ursodesossicolico.

La dose giornaliera dipende dal peso corporeo e varia da 1½ a 4 compresse rivestite con film (14 ± 2 mg di acido ursodesossicolico per kg di peso corporeo).

Per i primi 3 mesi di trattamento Proursan deve essere assunto suddividendo la dose giornaliera in più dosi distribuite nell'arco della giornata. Con il miglioramento dei valori epatici, la dose giornaliera può essere assunta una volta al giorno, alla sera.

Peso corporeo (kg)	Proursan 400 mg compresse rivestite con film			successivamente
	primi 3 mesi			
	mattino	mezzogiorno	sera	sera (1 volta al giorno)
47-50	½	½	½	1½
51-62	½	½	1	2
63-78	½	½	1½	2½
79-93	½	1	1½	3
94-109	1	1	1½	3½
oltre 110	1	1	2	4

L'uso di Proursan nella PBC può proseguire a tempo indeterminato.

All'inizio del trattamento nei pazienti con colangite biliare primitiva i sintomi clinici potrebbero peggiorare, ad esempio potrebbe verificarsi un aggravamento della sensazione di prurito. In tale caso, la terapia deve essere continuata con ½ compressa rivestita con film di Proursan al giorno, effettuando aumenti graduali e progressivi della dose (aumento della dose giornaliera di ½ compressa rivestita con film a settimana) fino a raggiungere nuovamente la dose prevista nel rispettivo piano posologico.

Popolazione pediatrica

Bambini affetti da fibrosi cistica di età compresa tra 6 e 18 anni

20 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi, con un ulteriore aumento a 30 mg/kg/die se necessario.

	<b>Proursan 400 mg compresse rivestite con film</b>
--	---

Peso corporeo [kg]	Dose giornaliera (mg/kg p.c.)	mattino	mezzogiorno	sera
20-24	17-20	½	--	½
25-29	21-24	½	½	½
30-39	15-20	½	½	½
40-49	20-25	½	½	1½
50-59	20-24	½	1	1½
60-69	20-23	1	1	1½
70-79	20-23	1	1½	1½
80-89	20-23	1½	1½	1½
90-99	20-22	1½	1½	2
100-109	20-22	1½	2	2
>110	≤22	2	2	2

#### Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere ingerite con un po' di liquido, senza masticare. Le compresse devono essere assunte regolarmente.

#### **4.3 Controindicazioni**

Proursan non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da:

- ipersensibilità agli acidi biliari o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- infiammazione acuta della colecisti e delle vie biliari,
- occlusione delle vie biliari (occlusione del dotto biliare comune o di un dotto cistico),
- frequenti episodi di coliche biliari,
- calcoli biliari calcificati radio opachi,
- alterata contrattilità della colecisti,

#### Popolazione pediatrica

- portoenterostomia senza successo o con mancato ripristino di un buon flusso biliare in bambini con atresia biliare.

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

Proursan deve essere assunto sotto controllo medico.

Durante i primi tre mesi di trattamento, il medico deve monitorare i parametri di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e  $\gamma$ -GT ogni 4 settimane, e successivamente ogni 3 mesi. Oltre a permettere l'identificazione di pazienti "responders" e "non responders" in trattamento per colangite biliare primitiva, tale monitoraggio dovrebbe inoltre favorire una diagnosi precoce di un potenziale deterioramento epatico, particolarmente in pazienti con colangite biliare primitiva in stadio avanzato.

#### Quando utilizzato per la dissoluzione dei calcoli di colesterolo

Al fine di valutare i progressi terapeutici e di rilevare tempestivamente eventuali calcificazioni dei calcoli, a seconda delle dimensioni del calcolo, la colecisti dovrà essere valutata visivamente (colecistografia orale) mediante panoramica e proiezioni delle vie occluse in posizione ortostatica e supina (controllo ecografico) 6-10 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Se non è possibile una visualizzazione della colecisti con immagini radiografiche, o in caso di calcoli biliari calcificati, contrattilità alterata della colecisti o episodi frequenti di coliche biliari, Proursan non deve essere utilizzato.

Le pazienti che assumono Proursan per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace, poiché i contraccettivi ormonali possono aumentare la litiasi biliare (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

#### Quando utilizzato per il trattamento della colangite biliare primitiva in stadio avanzato

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

Nei pazienti con PBC, in rari casi i sintomi clinici possono peggiorare all'inizio del trattamento, ad esempio il prurito può aumentare. In questo caso la dose di Proursan deve essere ridotta a ½ compressa di Proursan 400 mg al giorno e poi di nuovo gradualmente aumentata come descritto nel paragrafo 4.2.

In caso di diarrea, la dose deve essere ridotta e, in caso di diarrea persistente, la terapia deve essere interrotta.

#### Proursan contiene sodio (sodio amido glicolato tipo A)

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, ossia è essenzialmente "privo di sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Proursan non deve essere somministrato in concomitanza con colestiramina, colestipolo o medicinali antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), poiché questi preparati legano l'acido ursodesossicolico nell'intestino e ne ostacolano l'assorbimento compromettendone l'efficacia. Qualora sia necessario utilizzare un preparato contenente uno di questi principi attivi, l'assunzione deve avvenire almeno 2 ore prima o dopo la somministrazione di Proursan.

L'acido ursodesossicolico può influire sull'assorbimento della ciclosporina a livello intestinale. Pertanto, nei pazienti trattati con ciclosporina, il medico deve controllare le concentrazioni ematiche di questa sostanza e, se necessario, deve effettuare un aggiustamento della dose di ciclosporina.

In casi isolati, l'acido ursodesossicolico può ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina.

In uno studio clinico su volontari sani, l'uso concomitante di UDCA (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha determinato un lieve aumento dei livelli plasmatici di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione anche riguardo ad altre statine non è nota.

È stato osservato che l'acido ursodesossicolico riduce le concentrazioni plasmatiche di picco (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 dell'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Può essere necessario aumentare la dose di nitrendipina. È stata anche riportata un'interazione con riduzione dell'effetto terapeutico del dapsona. Queste osservazioni, insieme ai risultati *in vitro*, potrebbero indicare una potenziale induzione degli enzimi del citocromo P450 3A da parte dell'acido ursodesossicolico. Tale induzione, tuttavia, non è stata osservata in uno studio di interazione ben disegnato con budesonide, che è un noto substrato del citocromo P450 3A.

Gli ormoni estrogenici e gli agenti che riducono il colesterolo nel sangue, come il clofibrato, aumentano la secrezione epatica di colesterolo e possono quindi favorire la litiasi biliare, che è un effetto contrario a quello dell'acido ursodesossicolico utilizzato per la dissoluzione dei calcoli biliari.

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

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di acido ursodesossicolico in donne in gravidanza oppure esistono in numero limitato. Alcuni studi condotti su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva

durante la prima fase della gestazione (vedere paragrafo 5.3). Poursan non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

Le donne in età fertile devono essere trattate solo se fanno uso di metodi contraccettivi affidabili: si raccomanda l'uso di misure contraccettive non ormonali o orali a basso contenuto di estrogeni. Tuttavia, nelle pazienti che assumono Poursan per la dissoluzione di calcoli biliari, è necessario utilizzare misure contraccettive non ormonali efficaci, poiché i contraccettivi ormonali orali possono aumentare la litiasi biliare.

Prima di iniziare il trattamento si deve escludere la possibilità di una gravidanza.

#### Allattamento

Secondo alcuni casi documentati di donne in allattamento, i livelli di acido ursodesossicolico nel latte materno sono molto bassi e probabilmente non sono da attendersi reazioni avverse nei neonati allattati al seno.

#### Fertilità

Studi sugli animali non hanno evidenziato un'influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sugli effetti sulla fertilità nei soggetti umani dopo il trattamento con acido ursodesossicolico.

### **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 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

*Comuni:* in alcuni studi clinici sono state osservate feci pastose o diarrea

*Molto rare:* dolore severo nella parte superiore destra dell'addome (in pazienti con colangite biliare primitiva).

#### Patologie epatobiliari

*Molto rare:* calcificazione dei calcoli biliari, scompenso della cirrosi epatica (in pazienti con colangite biliare primitiva in stadio avanzato), parzialmente regredita dopo l'interruzione del trattamento.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Molto rare:* 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 sovradosaggio può manifestarsi diarrea. In generale, altri sintomi di sovradosaggio sono improbabili perché l'assorbimento dell'acido ursodesossicolico diminuisce con l'aumentare della dose e quindi ne viene escreta una maggiore quantità 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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, acidi biliari e derivati, codice ATC: A05AA02

L'acido ursodesossicolico è presente in piccole quantità nella bile umana.

A seguito di somministrazione orale, induce una diminuzione della saturazione del colesterolo nella colecisti attraverso il blocco del riassorbimento del colesterolo a livello intestinale e la riduzione del rilascio di colesterolo nella bile. Presumibilmente si verifica una graduale decomposizione dei calcoli di colesterolo per effetto della dispersione del colesterolo e della formazione di cristalli liquidi. Secondo le attuali conoscenze, l'effetto dell'acido ursodesossicolico nelle patologie epatiche e colestatiche è dovuto a un relativo scambio tra acidi biliari con azione detergente, lipofili e tossici, e l'acido ursodesossicolico - che è idrofilo, citoprotettivo e non tossico -, nonché a un miglioramento della capacità secretoria degli epatociti e a processi di immunoregolazione.

### Popolazione pediatrica

#### *Fibrosi cistica*

Sono disponibili relazioni cliniche che documentano esperienze a lungo termine (fino a 10 anni e oltre) relative al trattamento con acido ursodesossicolico in pazienti pediatrici con patologie epatobiliari associate a fibrosi cistica (cystic fibrosis associated hepatobiliary disorders, CFAHD). Esistono prove che dimostrano che il trattamento con acido ursodesossicolico può diminuire la proliferazione dei dotti biliari, arrestare la progressione del danno istologico e persino invertire i cambiamenti epatobiliari, se somministrato ad uno stadio iniziale della CFAHD. Al fine di ottimizzarne l'efficacia, il trattamento con acido ursodesossicolico deve iniziare non appena viene diagnosticata la CFAHD.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, l'acido ursodesossicolico viene riassorbito rapidamente nel digiuno e nell'ileo superiore mediante trasporto passivo e nell'ileo terminale mediante trasporto attivo. Il tasso di riassorbimento è generalmente del 60-80%.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo il riassorbimento gli acidi biliari si coniugano quasi completamente con gli amminoacidi glicina e taurina nel fegato, dopodiché avviene l'escrezione biliare. La clearance di primo passaggio a livello epatico può raggiungere il 60%.

Nell'intestino si verifica una parziale degradazione batterica in acido 7-cheto-litocolico e acido litocolico. L'acido litocolico è tossico per il fegato e induce danni al parenchima epatico in varie specie animali. Nell'uomo è riassorbito solo in misura molto limitata. Questa frazione viene solfatata

dal fegato e quindi detossicata. Si verifica quindi una nuova escrezione biliare, seguita dall'escrezione fecale.

L'emivita biologica dell'acido ursodesossicolico è di circa 3,5-5,8 giorni.

L'acido ursodesossicolico, che è più idrofilo, si accumula nella bile in funzione della dose giornaliera e della malattia di base o della condizione del fegato. Contemporaneamente si verifica una riduzione relativa degli altri acidi biliari più lipofili.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

Gli studi riguardanti la tossicità acuta condotti sugli animali non hanno evidenziato alcun danno tossico.

#### Tossicità cronica

Gli studi riguardanti la tossicità subcronica condotti nelle scimmie hanno mostrato effetti epatotossici nei gruppi a cui sono state somministrate alte dosi, inclusi cambiamenti funzionali (ad es. cambiamenti negli enzimi epatici) e cambiamenti morfologici come proliferazione dei dotti biliari, focolai infiammatori portali e necrosi epatocellulare. È molto probabile che questi effetti tossici siano attribuibili all'acido litocolico, un metabolita dell'acido ursodesossicolico, che nelle scimmie - diversamente da ciò che avviene negli umani - non viene detossificato.

L'esperienza clinica conferma che gli effetti epatotossici descritti sono di non apparente rilevanza negli umani.

#### Potenziale cancerogeno e mutageno

Studi a lungo termine in topi e ratti non hanno mostrato evidenze di potenziale cancerogeno dell'acido ursodesossicolico.

I test di tossicità genetica *in vitro* e *in vivo* con acido ursodesossicolico hanno dato risultati negativi.

#### Tossicità riproduttiva

Negli studi sui ratti si sono verificati casi di aplasia della coda dopo una dose di 2.000 mg di acido ursodesossicolico per kg di peso corporeo. Nei conigli non sono stati riscontrati effetti teratogeni, sebbene si siano verificati effetti embriotossici (a partire da una dose di 100 mg per kg di peso corporeo). L'acido ursodesossicolico non ha avuto alcun effetto sulla fertilità nei ratti e non ha influito sullo sviluppo peri- e post-natale della prole.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Interno della compressa

Amido di mais

Amido di mais, pregelatinizzato

Sodio amido glicolato A

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Opadry bianco 03B28796:

- Ipromellosa 6
- Titanio diossido (E171)
- Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.



### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/ PVDC/alluminio, astuccio.

Dimensioni della confezione: 20, 40, 50, 60, 80 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle

140 00 Praga 4

Repubblica Ceca

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

AIC n. 048943017 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943029 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943031 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943043 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943056 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 048943068 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: [Completare con i dati nazionali]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco