

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

URSACOL 50 mg compresse
URSACOL 150 mg compresse
URSACOL 300 mg compresse
URSACOL 450 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA:

URSACOL 50 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico mg 50

Eccipienti: lattosio

URSACOL 150 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico mg 150

Eccipienti: lattosio

URSACOL 300 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico mg 300

Eccipienti: lattosio

URSACOL 450 mg compresse a rilascio modificato

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Acido ursodesossicolico mg 450

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alterazioni qualitative o quantitative della funzione biligenetica, comprese le forme con bile sovrasatura di colesterolo; calcolosi biliare colesterolica, con calcoli radiotrasparenti nella colecisti e nel coledoco. Dispepsie biliari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

URSACOL 50 mg, 150 mg e 300 mg compresse

La disponibilità delle confezioni da 50, 150 e 300 mg permette di attuare differenti schemi posologici adattabili alle varie condizioni cliniche in cui il preparato è indicato.

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia 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 e durante i pasti e la sera); per mantenere le condizioni idonee allo scioglimento dei calcoli già presenti, la durata del trattamento deve essere di almeno 4-6 mesi, fino anche a 12 o più, ininterrottamente e deve essere proseguita per 3-4 mesi dopo la scomparsa radiologica od ecografica dei calcoli stessi. Il trattamento non deve comunque superare i due anni.

Nelle sindromi dispeptiche e nella terapia di mantenimento sono sufficienti dosi di 300 mg al giorno, suddivise in 2-3 somministrazioni. Le dosi possono essere modificate a giudizio del medico. Nei pazienti in

trattamento per la dissoluzione di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento mediante esami colecistografici ogni 6 mesi. Non è previsto il trattamento di pazienti in età pediatrica.

URSACOL 450 mg compresse a rilascio modificato

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia 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; un dosaggio più elevato è consigliabile anche nei casi con calcoli di dimensioni superiori a 20 mm.

Per mantenere le condizioni idonee allo scioglimento dei calcoli già presenti, la durata del trattamento deve essere di almeno 4-6 mesi, fino anche a 9 mesi o più, ininterrottamente e deve essere proseguita per 3-4 mesi dopo la scomparsa radiologica od ecografica dei calcoli stessi. Il trattamento non deve comunque superare i due anni.

Nelle sindromi dispeptiche e nelle terapie di mantenimento sono sufficienti dosi minori (225 mg 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.

La somministrazione di *URSACOL compresse a rilascio modificato* va effettuata in unica assunzione serale, preferibilmente al momento di coricarsi.

Non è previsto trattamento di pazienti in età pediatrica.

4.3 Controindicazioni

Ursacol non deve essere utilizzato in 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

Itteri ostruttivi, epatopatie e affezioni renali gravi, ulcera gastrica o duodenale in fase attiva. Gravidanza, allattamento e in età pediatrica. Controindicato in pazienti con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione enteroepatica degli acidi biliari.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Ursacol 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.

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

Le donne che assumono Ursacol per la dissoluzione di calcoli colesterolici devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace non ormonale, poiché 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:

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 trattamento con l'acido ursodesossicolico in pazienti affetti da CBP può all'inizio, in rari casi, peggiorare i sintomi clinici (es. può aumentare il prurito). In questo caso la dose di Ursacol deve essere ridotta ed in seguito gradualmente aumentata come descritto al paragrafo 4.2

Il presupposto per instaurare un trattamento calcololitico con acido ursodesossicolico è rappresentato dalla natura colesterolica dei calcoli stessi; un indice attendibile in tale senso è rappresentato dalla loro radiotrasparenza. I calcoli biliari, che presentano più elevata probabilità di dissoluzione, sono quelli di piccole dimensioni in colecisti funzionante; l'avvenuta desaturazione della bile in colesterolo rappresenta un utile elemento di previsione per un buon esito del trattamento, ma non è determinante, dato che la dissoluzione può avvenire anche per un processo fisico di formazione di cristalli liquidi, indipendente dallo stato di saturazione. Nei pazienti in trattamento per la dissoluzione di calcoli biliari è opportuno verificare l'efficacia del medicamento, mediante esami colecistografici o ecografici, ogni sei mesi.

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

Eccipienti

Le compresse da 50 mg, 150 mg, 300 mg contengono Lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'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 influenzare 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.

Durante uno studio clinico su volontari sani la concomitante assunzione di UDCA (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha comportato un lieve aumento dei livelli plasmatici della rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione anche per quanto riguarda le altre statine non è nota.

L'acido ursodesossicolico ha mostrato di ridurre, in volontari sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) del calcio antagonista nitrendipina. Si raccomanda un attento monitoraggio dei risultati del concomitante uso di nitrendipina ed acido ursodesossicolico. Potrebbe rendersi necessario un aumento della dose di nitrendipina. È stata inoltre riportata un'interazione con la riduzione dell'effetto terapeutico del dapson. Tali osservazioni, unitamente alle prove in vitro indicano una potenziale induzione degli enzimi 3A del citocromo P450 da parte dell'acido ursodesossicolico.

Tale induzione non è stata comunque osservata in un adeguato studio di interazione con budesonide che è un noto substrato 3A al citocromo P450.

Gli estrogeni, i contraccettivi ormonali, alcuni ipolipemizzanti e gli agenti riduttori del colesterolo sierico come il clofibrato inducono un aumento della secrezione di colesterolo epatica che può causare la formazione di calcoli contrastando quindi gli effetti dell'acido ursodesossicolico nel trattamento della dissoluzione dei calcoli stessi.

Evitare l'associazione con farmaci potenzialmente epatossivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Studi condotti su animali non hanno mostrato un'influenza dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili i dati relativi agli effetti del trattamento con acido ursodesossicolico sulla fertilità nell'uomo.

Gravidanza

Il trattamento è controindicato nelle donne in stato di gravidanza e allattamento.

Non vi sono dati o vi sono in quantità limitata provenienti dall'uso dell'acido ursodesossicolico, particolarmente in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva durante la prima fase della gestazione (vedere paragrafo 5.3).

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 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 deve essere esclusa una possibile gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ursodesossicolico sia escreto nel latte materno, perciò l'acido ursodesossicolico non deve essere assunto durante l'allattamento. Se il trattamento con acido ursodesossicolico fosse necessario, il lattante deve essere svezzato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

L'acido ursodesossicolico non influisce o influisce in misura trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Molto comune (< 1/10),

Comune (> 1/100 ma < 1/10),

Non comune (> 1/1000 ma < 1/100),

Rara (> 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.

Informazioni aggiuntive per popolazioni speciali

La terapia a lungo termine ed a dosaggi elevati di UDCA (28-30 mg/kg/die) in pazienti con colangite sclerosante primaria (indicazione off-label) è associata ad una frequenza più elevata di eventi avversi.

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 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.

In caso di ingestione accidentale di acido ursodesossicolico in dosi altamente superiori, si suggerisce di porre in atto i normali provvedimenti consigliati nella patologia di intossicazione e di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 micellare del colesterolo; formazione di una mesofase liquido-cristallina che permette una solubilizzazione non micellare del colesterolo superiore a quella ottenibile nella fase di equilibrio. Il trattamento con acido ursodesossicolico determina pertanto la formazione di bile insatura in colesterolo e più ricca di sali biliari idonei alla sua solubilizzazione, favorendo anche un regolare flusso della bile e lo svuotamento della colecisti.

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.

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 glicconiugata, entrando così nel circolo enteroepatico; esso viene parzialmente metabolizzato ad opera della flora intestinale ed i suoi metaboliti vengono eliminati per via fecale.

Per le caratteristiche di gastroprotezione, le compresse a rilascio modificato non si disperdono nel contenuto gastrico e passano nel duodeno, dove si solubilizzano in ambiente alcalino con conseguente ottimizzazione della biodisponibilità dell'acido ursodesossicolico. Ciò consente una sola assunzione del preparato, con il vantaggio di migliorare notevolmente l'adesione del paziente ai cicli di trattamento prescritti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 isto-patologici 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 Lista degli eccipienti

compresse da 50 mg:

Lattosio, Amido, Gomma arabica, Talco, Magnesio stearato

compresse da 150 e 300 mg:

Lattosio, Magnesio stearato, Povidone, Crosopovidone

compresse a rilascio modificato:

cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, magnesio stearato, silice colloidale anidra, povidone, talco, titanio diossido, copolimero acido metacrilico, trietil citrato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Validità

Compresse: anni 4

Compresse a rilascio modificato: anni 3

Si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

6.4 Precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio con blisters termosaldati di alluminio-PVC

- Astuccio da 20 compresse da 50 mg
- Astuccio da 40 compresse da 50 mg
- Astuccio da 20 compresse da 150 mg
- Astuccio da 40 compresse da 150 mg
- Astuccio da 10 compresse da 300 mg
- Astuccio da 20 compresse da 300 mg
- Astuccio da 30 compresse da 300 mg
- Astuccio da 20 compresse a rilascio modificato da 450 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAMBON ITALIA s.r.l. - Via Lillo del Duca, 10 - 20091 Bresso (MI)

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ursacol 50 mg compresse - 20 compresse	AIC n. 023630015
Ursacol 50 mg compresse - 40 compresse	AIC n. 023630027
Ursacol 150 mg compresse - 20 compresse	AIC n. 023630039
Ursacol 150 mg compresse - 40 compresse	AIC n. 023630041
Ursacol 300 mg compresse - 10 compresse	AIC n. 023630054
Ursacol 300 mg compresse - 20 compresse	AIC n. 023630066
Ursacol 300 mg compresse - 30 compresse	AIC n. 023630078
Ursacol 450 mg compresse a rilascio modificato - 20 compresse	AIC n. 023630092

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Compresse da 50 e 150 mg

Prima autorizzazione 17 luglio 1978

Rinnovo 1 giugno 2010

Compresse da 300 mg

Prima autorizzazione 1 agosto 1980

Rinnovo 1 giugno 2010

Compresse a rilascio modificato da 450 mg

Prima autorizzazione 16 dicembre 1999

Rinnovo 1 giugno 2010

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO