

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO URSODESOSSICOLICO ZENTIVA 150 mg capsule rigide
ACIDO URSODESOSSICOLICO ZENTIVA 300 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene:

Principio attivo:

acido ursodesossicolico (UDCA) 150 mg, 300 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Acido Ursodesossicolico Zentiva capsule rigide: capsule di gelatina dura per uso orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Capsule rigide

Popolazione pediatrica

Patologia epatobiliare associata a fibrosi cistica nei bambini di età uguale o superiore ai 6 anni e inferiore ai 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- Acido Ursodesossicolico Zentiva capsule rigide

Adulti

Nell'uso prolungato per ridurre le caratteristiche litogene della bile, la posologia media giornaliera è di 5-10 mg/Kg; nella maggior parte dei casi, la posologia giornaliera risulta compresa fra 300 e 600 mg al giorno (dopo o durante i pasti e 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 2 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.

Popolazione pediatrica

Bambini con fibrosi cistica di età uguale o superiore ai 6 anni e inferiore ai 18 anni: 20 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi, con un aumento ulteriore a 30 mg/kg/die, se necessario.

4.3 Controindicazioni

Acido Ursodesossicolico Zentiva 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. coliche biliari frequenti
- d. calcoli calcificati radio-opachi
- e. ridotta motilità della colecisti
- f. ulcera gastrica o duodenale in fase attiva
- g. ipersensibilità al principio attivo, agli acidi biliari, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Popolazione pediatrica

Portoenterostomia senza successo o senza recupero di buon flusso biliare nei bambini con atresia biliare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acido Ursodesossicolico Zentiva deve essere assunto sotto controllo medico.

Nei pazienti con coliche biliari frequenti, con infezioni biliari, con gravi alterazioni pancreatiche o con affezioni intestinali che possono alterare la circolazione enteroepatica degli acidi biliari (resezione e stomia dell'ileo, ileite regionale, etc) è consigliabile evitare l'uso della sostanza.

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

Il presupposto per instaurare un trattamento calculolitico con acido ursodesossicolico è rappresentato dalla natura colesterolica dei calcoli stessi; un indice attendibile in tal senso è rappresentato dalla loro radiotrasparenza.

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. 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 primitiva in stadio avanzato.

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 medicinale mediante esami colecistografici o ecografici ogni 6 mesi.

Se non è possibile una visualizzazione della colecisti con immagini a raggi X, o in caso di calcoli calcificati, danneggiata alterata motilità colecistica o episodi frequenti di coliche biliari, l'acido ursodesossicolico non deve essere utilizzato.

Le pazienti che assumono Acido Ursodesossicolico Zentiva per la dissoluzione di calcoli biliari devono utilizzare un efficace metodo di contracccezione 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 Acido Ursodesossicolico Zentiva deve essere ridotta a una capsula da 225 mg al giorno e quindi gradualmente nuovamente aumentata come descritto nel paragrafo 4.2.

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.

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, 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 modificare l'assorbimento intestinale della ciclosporina. Nei pazienti in trattamento con ciclosporina deve essere monitorata la concentrazione ematica dal proprio medico e la dose di ciclosporina deve essere adattata, se necessario.

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

In uno studio clinico su volontari sani l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (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 riportata un'interazione con la riduzione dell'effetto terapeutico del dapsone. 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, i contraccettivi ormonali, alcuni ipolipemizzanti 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 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 sezione 5.3).

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

Non ci sono dati o ci sono in quantità limitata sull'uso dell'acido ursodesossicolico, nelle donne in gravidanza.

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

Gli effetti sull'uso di UDCA nelle donne in gravidanza sono limitati o assenti.

L'acido ursodesossicolico Zentiva 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 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 a 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

Acido Ursodesossicolico non altera o altera in modo trascurabile la 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 ($\geq 1/10$),

Comune ($\geq 1/100$ ma $< 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1000$ ma $< 1/100$),

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

Molto rara ($< 1/10000$),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie gastrointestinali:

In studi clinici, sono comunemente riportati episodi di feci pastose o diarrea durante la terapia con acido ursodesossicolico.

Molto raramente, durante il trattamento della cirrosi biliare primitiva si è verificato dolore

addominale severo del quadrante destro superiore.

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 primitiva 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.

La tollerabilità della sostanza alle dosi consigliate è di norma buona. Solo occasionalmente sono state riscontrate irregolarità dell'alvo, che generalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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

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 da intossicazione e di somministrare colestiramina, in quanto capace di chelare gli acidi biliari.

Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari

Terapie a lungo termine ed alte dosi con acido ursodesossicolico (28-30 mg/kg/die) in pazienti affetti da colangite sclerosante primaria (uso off-label) sono state associate a più frequenti casi di effetti indesiderati gravi.

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 superiore a quella ottenibile nella fase di equilibrio. Il trattamento con Acido Ursodesossicolico Zentiva 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.

Popolazione pediatrica

Fibrosi cistica

E' 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.

La nuova formulazione di Acido Ursodesossicolico Zentiva a cessione ripetuta (Acido Ursodesossicolico Zentiva 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

Acido Ursodesossicolico Zentiva capsule rigide: amido, magnesio stearato, silice colloidale

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

ACIDO URISODESOSSICOLICO ZENTIVA capsule rigide: 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

Acido Ursodesossicolico Zentiva 150 mg, capsule rigide 20 capsule

Acido Ursodesossicolico Zentiva 300 mg capsule rigide 20 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZENTIVA ITALIA S.r.l. – Viale Bodio 37/b – Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACIDO URISODESOSSICOLICO ZENTIVA 150 mg capsule rigide - 20 capsule:

AIC n° 033564028

ACIDO URISODESOSSICOLICO ZENTIVA 300 mg capsule rigide - 20 capsule:

AIC n° 033564030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 30 Luglio 2002

Data del rinnovo più recente: Luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: