

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICO PER USO UMANO

URSOMED 250 mg/5 ml orale sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Ogni sospensione da 5 ml (= 1 misurino) contiene 250 mg di acido ursodesossicolico (un acido biliare prodotto dalla bile bovina) come principio attivo.

Eccipiente /i:

Microcristallino cellulosa / Carmellose sodio.....200 mg di sodio

cloruro 3 mg

Sodio citrato 2 H₂O₂₅ mg

Sodio ciclamato25 mg

Aiutante sostanze Per vedere 6.1 .

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Una sospensione omogenea di colore bianco o biancastro contenente piccole bolle d'aria e un profumo di limone.

4. CARATTERISTICHE CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della cirrosi biliare primitiva (colangite biliare primitiva) in assenza di cirrosi epatica scompensata.
- Dissoluzione di calcoli biliari di colesterolo di diametro inferiore a 15 mm e non radiotrasparenti ai raggi X in pazienti con calcoli biliari ma con mantenimento della funzionalità della colecisti.
- Profilassi della calcolosi biliare/colestasi nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.
- Colestasi intraepatica in gravidanza.
- Trattamento delle malattie epatobiliari associate alla fibrosi cistica.

4.2. Dosaggio e modo di somministrazione:

Dosaggio:

Le dosi giornaliere raccomandate per le diverse indicazioni sono le seguenti:

- Trattamento della cirrosi biliare primitiva (CBP):

Dosaggio giornaliero: 14 ± 2 mg di acido ursodesossicolico/kg (di peso corporeo) (in 2-4 dosi equamente suddivise o in un'unica somministrazione)

- Per sciogliere i calcoli biliari di colesterolo:

10 mg/kg/die (dose singola la sera prima di coricarsi)

- Per la profilassi dei calcoli biliari/colestasi nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato:

10-15 mg/kg/die (in 2-4 dosi equamente suddivise o in un'unica somministrazione)

- Per la colestasi intraepatica in gravidanza:

10-20 mg/kg/die (in 2-4 dosi equamente suddivise o in un'unica somministrazione)

- Per il trattamento delle malattie epatobiliari associate alla fibrosi cistica:

20 mg/kg/die (in 2-3 dosi equamente suddivise) nei bambini di età compresa tra 1 mese e 18 anni, con possibilità di aumento a 30 mg/kg/die se necessario.

- **Frequenza e durata dell'applicazione:**

- Per sciogliere i calcoli biliari di colesterolo:

URSOMED deve essere assunto regolarmente prima di coricarsi.

In genere, occorrono dai 6 ai 24 mesi per dissolvere i calcoli biliari di colesterolo. Se le dimensioni dei calcoli biliari non diminuiscono dopo 12 mesi di trattamento, il trattamento deve essere interrotto.

Il successo del trattamento deve essere monitorato con ecografie o radiografie a intervalli di 6 mesi.

- Per il trattamento sintomatico della cirrosi biliare primitiva (CBP):

Per i primi 3 mesi di trattamento, URSOMED deve essere assunto in dosi suddivise nell'arco della giornata. Una volta migliorati i valori epatici, la dose giornaliera può essere assunta in un'unica somministrazione prima di coricarsi.

Non esiste un limite di tempo per l'uso di URSOMED nella cirrosi biliare primitiva.

In rari casi, nei pazienti con cirrosi biliare primitiva, può verificarsi un peggioramento dei sintomi (come prurito) all'inizio del trattamento. In tal caso, il trattamento con URSOMED deve

essere continuato con una dose giornaliera ridotta. La dose giornaliera di URSOMED deve essere aumentata settimanalmente, fino al raggiungimento della dose raccomandata in tabella.

Per la profilassi di calcoli biliari/colestasi nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, la colestasi intraepatica in gravidanza e il trattamento delle malattie epatobiliari correlate alla fibrosi cistica, la frequenza e la durata dell'uso devono essere determinate dal medico.

Modalità di somministrazione:

URSOMED deve essere usato regolarmente.

Questa forma di acido ursodesossicolico può essere utilizzata in pazienti di peso inferiore a 47 kg e in pazienti con difficoltà di deglutizione.

Per i bambini di peso fino a 10 kg, le dosi singole devono essere somministrate utilizzando una siringa come dispositivo di misurazione, poiché il misurino fornito nella confezione non può contenere volumi inferiori a 1,25 ml. Si consiglia di utilizzare una siringa monouso da 2 ml con una graduazione di 0,1 ml. La siringa monouso non è inclusa; è possibile richiederne una al farmacista.

Informazioni aggiuntive per popolazioni speciali:

Compromissione epatica:

Vedere le raccomandazioni posologiche nella sezione "Trattamento sintomatico della cirrosi biliare primitiva (PBC)" nella sezione "Dosaggio e modo di somministrazione".

Compromissione renale:

Non sono note raccomandazioni per l'aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica:

Non vi sono limiti di età per l'uso di URSOMED. Non vi sono prove sufficienti circa l'efficacia e la sicurezza nella popolazione pediatrica. L'uso di acido ursodesossicolico in ambito pediatrico dipende dal peso corporeo e dalle condizioni del paziente. Nei bambini di età inferiore a 6 anni,

può essere utilizzata la sospensione di acido ursodesossicolico. In casi molto rari, possono essere colpiti anche bambini di peso inferiore a 10 kg. In questo caso, si consiglia l'uso di siringhe monouso.

Popolazione geriatrica:

Non vi sono limiti di età per l'uso di URSOMED. Il dosaggio e il metodo di somministrazione indicati per gli adulti si applicano anche alla popolazione geriatrica.

4.3. Controindicazioni

URSOMED è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità agli acidi biliari, come l'acido ursodesossicolico, o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di URSOMED.
- Infiammazione acuta della cistifellea o delle vie biliari.
- Ostruzione del dotto biliare (ostruzione del dotto biliare comune o del dotto cistico).
- Frequenti attacchi di colica biliare.
- Calcoli biliari calcificati radiopachi.
- Disturbo della contrattilità della cistifellea.

- Ulcere gastriche o duodenali attive o disturbi intestinali o epatici che impediscono la circolazione enteroepatica degli acidi biliari, ad esempio resezione ileale e stomia, ileite regionale, colestasi extraepatica o epatopatia grave o acuta.

Quando utilizzato per trattare disturbi epatobiliari associati a fibrosi cistica nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni:

- Fallimento della portoenterostomia o inadeguato ripristino del flusso biliare nei bambini con atresia biliare

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

URSOMED deve essere usato sotto controllo medico.

Nei primi tre mesi di trattamento, i test di funzionalità epatica AST (SGOT), ALT (SGPT) e γ -GT devono essere controllati a intervalli di 4 settimane e successivamente ogni 3 mesi. Questo monitoraggio indicherà se i pazienti trattati per cirrosi biliare primitiva risponderanno al trattamento e fornirà una diagnosi precoce di qualsiasi disfunzione epatica, soprattutto nei pazienti in stadio avanzato.

Per la dissoluzione dei calcoli biliari di colesterolo:

Per valutare il progresso terapeutico dei calcoli biliari e, a seconda delle loro dimensioni, per rilevare la calcificazione, la colecisti deve essere visualizzata con colecistografia orale 6-10 mesi dopo l'inizio del trattamento. La colecisti deve essere monitorata per l'ostruzione con ecografie sia in posizione eretta che supina.

URSOMED non deve essere utilizzato in pazienti con calcoli biliari calcificati non visibili alle radiografie della colecisti, ridotta contrattilità della colecisti o frequenti attacchi di colica biliare.

Le donne che assumono URSOMED per la dissoluzione dei calcoli biliari devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale, poiché i contraccettivi ormonali possono aumentare la formazione di calcoli biliari (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Quando utilizzato nel trattamento della cirrosi biliare primitiva (CBP) avanzata:

In casi molto rari, può verificarsi uno scompenso della cirrosi epatica. Questo è parzialmente reversibile con l'interruzione del trattamento.

In rari casi, i sintomi clinici possono peggiorare nei pazienti con CBP all'inizio del trattamento; ad esempio, il prurito può aumentare. In questo caso, la dose di URSOMED deve essere ridotta a un tappo (250 mg di acido ursodesossicolico) al giorno e poi aumentata gradualmente come indicato nel paragrafo 4.2.

In caso di diarrea, la dose deve essere ridotta; se la diarrea persiste, il trattamento deve essere interrotto. Evitare un'eccessiva assunzione di calorie e colesterolo.

URSOMED contiene 0,50 mmol (11,39 mg) di sodio per misurino (equivalente a 5 ml). Questo dato deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso concomitante di colestiramina e colestipolo, o di antiacidi contenenti idrossido di alluminio

e/o smectite (ossido di alluminio), con acido ursodesossicolico non è raccomandato perché riducono l'assorbimento intestinale e l'efficacia dell'acido ursodesossicolico. Se il paziente deve assumere uno di questi farmaci, deve assumerlo 2 ore prima o 2 ore dopo URSOMED. URSOMED può influenzare l'assorbimento intestinale della ciclosporina. Pertanto, nei pazienti in terapia con ciclosporina, i livelli ematici di ciclosporina devono essere monitorati dal medico e la dose di ciclosporina deve essere aggiustata se necessario.

URSOMED può ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina, sebbene in casi isolati. In uno studio clinico su volontari sani, l'uso concomitante di acido ursodesossicolico (500 mg/die) e rosuvastatina (20 mg/die) ha determinato un lieve aumento dei livelli plasmatici di rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione con altre statine non è nota.

Nei volontari sani, è stato osservato che l'acido ursodesossicolico riduce le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) del calcioantagonista nitrendipina. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti dell'uso concomitante di nitrendipina e acido ursodesossicolico. Potrebbe essere necessario un aumento della dose di nitrendipina. È stata inoltre segnalata un'interazione che comporta una riduzione dell'effetto terapeutico del dapsone.

Queste osservazioni, insieme ai risultati in vitro, hanno dimostrato che l'acido ursodesossicolico induce gli enzimi del citocromo P450 3A. Tuttavia, l'induzione non è stata osservata in uno studio di interazione ben progettato con budesonide, un noto substrato del citocromo P450 3A.

Gli ormoni estrogenici e i farmaci ipolipemizzanti come il clofibrato possono aumentare il rilascio di colesterolo epatico e quindi promuovere la formazione di calcoli biliari, che è un effetto antagonista dell'acido ursodesossicolico utilizzato per la dissoluzione dei calcoli biliari.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali
Non sono stati condotti studi di interazione.

Popolazione pediatrica:

Non sono stati condotti studi di interazione.

4.6. Gravidanza e allattamento Raccomandazioni generali Categoria di gravidanza C.

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono essere trattate solo con metodi contraccettivi affidabili. Si raccomandano metodi contraccettivi non ormonali o pillole anticoncezionali a basso dosaggio di estrogeni. Le pazienti che assumono URSOMED per la dissoluzione dei calcoli biliari devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace, poiché i contraccettivi ormonali orali possono aumentare la formazione di calcoli biliari.

Gravidanza

L'acido ursodesossicolico non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Prima di iniziare il trattamento, è importante assicurarsi che non vi sia una gravidanza in corso.

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di URSOMED in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva nelle prime fasi della gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Il

potenziale rischio per l'uomo non è noto.

Allattamento

Le informazioni sull'escrezione di acido ursodesossicolico nel latte umano o animale sono insufficienti/limitate. Non si può escludere un rischio per il lattante. Nel decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dal trattamento con URSOMED, è necessario considerare i rischi dell'allattamento per il lattante e i benefici del trattamento con URSOMED per la madre.

In alcuni studi pubblicati, i livelli di acido ursodesossicolico escreti nel latte materno sono risultati molto bassi e non sono prevedibili effetti avversi sui lattanti allattati al seno.

Fertilità

Studi sugli animali non hanno mostrato un effetto dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono studi sull'uomo che dimostrino l'effetto dell'acido ursodesossicolico sulla fertilità a seguito del trattamento con acido ursodesossicolico.

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

URSOMED non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Reazioni avverse

Per valutare le reazioni avverse sono stati utilizzati i seguenti dati di frequenza:

Le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi utilizzando i seguenti criteri: 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 ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali:

Comune: rammollimento delle feci o diarrea durante la terapia con acido ursodesossicolico.

Molto raro: forte dolore addominale superiore destro durante il trattamento della cirrosi biliare primitiva.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: calcificazione dei calcoli biliari durante la terapia con acido ursodesossicolico, cirrosi epatica scompensata durante il trattamento della cirrosi biliare primitiva in stadio avanzato (è stata osservata una regressione parziale dopo l'interruzione del trattamento della cirrosi biliare primitiva in stadio avanzato).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: orticaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione è della massima importanza. La segnalazione permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio di un farmaco. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa al Centro turco di farmacovigilanza (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-mail: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; fax: 0 312 218 35 99).

4.9. Sovradosaggio e trattamento

In caso di sovradosaggio può verificarsi diarrea. A differenza di altri casi di sovradosaggio, poiché l'assorbimento di acido ursodesossicolico diminuisce con l'aumentare della dose, la maggior parte della quantità ingerita viene escreta con le feci.

Non sono necessarie misure specifiche. La diarrea deve essere trattata in modo sintomatico ripristinando l'equilibrio idroelettrolitico.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

La terapia a lungo termine con acido ursodesossicolico ad alte dosi (28-30 mg/kg di peso corporeo/die) nei pazienti con colangite sclerosante primaria (uso off-label) è associata a un tasso più elevato di eventi avversi gravi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Apparato digerente e metabolismo/Acidi biliari e derivati Codice ATC: A05 AA 02

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

L'acido ursodesossicolico somministrato per via orale riduce la saturazione del colesterolo nella bile inibendone l'assorbimento intestinale e riducendone l'escrezione nella bile. I calcoli biliari di colesterolo si dissolvono gradualmente nel tempo, a seconda della distribuzione del colesterolo e della formazione di cristalli liquidi.

Secondo le attuali conoscenze, si ritiene che l'effetto dell'acido ursodesossicolico nelle malattie epatiche e colestatiche sia dovuto alla sostituzione degli acidi biliari lipofili, detergenti e tossici con l'acido ursodesossicolico idrofilo, citoprotettivo e non tossico, all'aumento della capacità secretoria degli epatociti e ai processi di regolazione immunologica.

Quando utilizzato per trattare disturbi epatobiliari associati alla fibrosi cistica nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni: nei bambini con atresia biliare, portoenterostomia fallita o nei casi in cui non si ottiene un buon recupero del flusso biliare.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'acido ursodesossicolico somministrato per via orale viene rapidamente assorbito dal digiuno e dall'ileo superiore per trasporto passivo e dall'ileo terminale per trasporto attivo. L'assorbimento è generalmente pari al 60-80% della dose somministrata. La clearance di primo passaggio epatica è prossima al 60%.

Distribuzione:

Dopo l'assorbimento, quasi tutti gli acidi biliari vengono coniugati nel fegato con gli aminoacidi glicina e taurina ed escreti nella bile.

A seconda della dose giornaliera e della disfunzione o condizione epatica sottostante, l'acido ursodesossicolico, più idrofilo, si accumula nella bile. È stata osservata anche una relativa diminuzione di altri acidi biliari più lipofili.

Biotrasformazione:

L'acido ursodesossicolico subisce una parziale degradazione da parte dei batteri intestinali, convertendolo in acido 7-chetolitocolico e acido litocolico. L'acido litocolico è tossico per il fegato e causa danni al parenchima epatico in alcune specie animali. Nell'uomo, solo una piccola porzione di acido litocolico viene assorbita e viene prima detossificata tramite solfatazione nel fegato.

Eliminazione:

Viene escreto nella bile e infine nelle feci.

L'emivita biologica dell'acido ursodesossicolico è compresa tra 3,5 e 5,8 giorni.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

a) Tossicità acuta

Studi di tossicità acuta su animali non hanno dimostrato danni tossici.

b) Tossicità cronica

Studi di tossicità subcronica su scimmie hanno mostrato effetti epatotossici in gruppi trattati con dosi elevate, tra cui alterazioni funzionali (ad esempio, alterazioni degli enzimi epatici) e alterazioni morfologiche come proliferazione dei dotti biliari, focolai infiammatori portalì e necrosi epatocellulare. Molti di questi effetti tossici sono attribuibili all'acido litocolico, un metabolita dell'acido ursodesossicolico. A differenza degli esseri umani, l'acido litocolico non viene detossificato nelle scimmie. L'esperienza clinica ha dimostrato che gli effetti epatotossici identificati non sono significativi nell'uomo.

c) Potenziale cancerogeno e mutageno

Studi a lungo termine su topi e ratti non hanno rivelato alcuna evidenza di un potenziale cancerogeno dell'acido ursodesossicolico. I test di tossicologia genetica in vitro e in vivo con acido ursodesossicolico sono risultati negativi.

d) Tossicità riproduttiva

Studi sui ratti hanno mostrato aplasia della coda dopo una dose di 2.000 mg di acido ursodesossicolico per kg di peso corporeo. Nei conigli, sebbene siano stati osservati effetti embriotossici (a partire da una dose di 100 mg per kg di peso corporeo), non sono stati riscontrati effetti teratogeni. L'acido ursodesossicolico non ha avuto effetti sulla fertilità nei ratti e non ha influenzato lo sviluppo prenatale o postnatale della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido benzoico

Acido citrico

Glicerina

Cellulosa microcristallina

Cellulosa microcristallina/Carmellosa sodica

Cloruro di sodio

Citrato di sodio

Ciclammati di sodio

Glicole propilenico

Xilitolo

Aroma di limone

Acqua depurata

6.2. Incompatibilità

Nessuna incompatibilità nota.

6.3. Periodo di validità

- Per prodotto finito non aperto:

48 mesi

- Per prodotto finito aperto:

4 mesi

6.4. Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente inferiore a 25 °C.

6.5. Confezione: Flacone in vetro di tipo III color ambra da 100 ml o flacone in vetro di tipo III color ambra da 250 ml

Tappo: Tappo esterno in HDPE bianco con guarnizione in LDPE

Misurino: Misurino in PP trasparente con dosaggi da 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml e 20 ml contrassegnati su un lato e dosaggi da 1,25 ml, 6,25 ml, 8,75 ml, 11,25 ml, 13,75 ml e 16,25 ml contrassegnati sull'altro lato

1 flacone contenente URSOMED 250 mg/5 ml sospensione orale, istruzioni per l'uso e 1 flacone con dosaggi da 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml e 20 ml contrassegnati su un lato e dosaggi da 1,25 ml, 6,25 ml e 8,75 ml contrassegnati sull'altro lato. Viene fornito in una scatola di cartone con Misurino graduato in plastica da 11,25 ml, 13,75 ml e 16,25 ml.

6.6. Smaltimento dei medicinali per uso umano residui e altre precauzioni speciali: i prodotti non utilizzati o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con il "Regolamento sul controllo dei rifiuti medici" e con il "Regolamento sugli imballaggi e sui rifiuti di imballaggio".

7. TITOLARE DELL'LICENZA

World Medicine İlaç San ve Tic A.Ş. Bağcılar/Istanbul

8. NUMERO/I DI LICENZA

2017/942

9. DATA DI LICENZA INIZIALE / DATA DI RINNOVO DELLA LICENZA

Data di licenza iniziale: 19 dicembre 2017 Data di rinnovo della licenza:

10. DATA DI RINNOVO DELLA LICENZA: