

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

URSOCHOL 150 mg comprimate

URSOCHOL 300 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ursochol 150 mg

Un comprimat conține acid ursodeoxicolic 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 102,00 mg.

Ursochol 300 mg

Un comprimat conține acid ursodeoxicolic 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 204,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Ursochol 150 mg

Comprimate plate, rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 11 mm, cu șanț median pe una din fețe

Ursochol 300 mg

Comprimate plate, rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 13 mm, cu un șanț median pe una din fețe

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Modificări calitative și cantitative ale funcției biliare, inclusiv formele de secreție biliară suprasaturate cu colesterol, pentru prevenirea formării litiazei biliare sau pentru a crea condiții favorabile dizolvării calculilor biliari transparenți radiografic, cu diametrul sub 15 mm; în special calculii biliari din vezica biliară și calculii reziduali sau recurenți din coledoc după intervenția chirurgicală pe căile biliare; funcția vezicii biliare trebuie să fie intactă. Hepatite cronice însoțite de colestază (în particular ciroză biliară).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru dizolvarea calculilor biliari cu conținut de colesterol, doza este de 300-600 mg pe zi (după sau în timpul meselor) corespunzător la 2-4 comprimate de Ursochol a 150 mg sau 1-2 comprimate Ursochol a 300 mg.

Pentru a menține condițiile favorabile pentru dizolvarea calculilor biliari existenți, tratamentul trebuie să dureze cel puțin 4-6 luni până la 12 luni sau mai mult, în funcție de dimensiunea calculilor și evoluția sub tratament.

Pentru tratamentul de menținere sunt suficiente doze de 150 mg de 2 ori pe zi sau de 300 mg o dată pe zi.

În sindroamele dispeptice biliare, doza este de 1 comprimat a 150 mg de 2 ori pe zi.

În hepatopatii cronice cu colestază doza poate fi crescută până la 300 mg de 2-3 ori pe zi.

Durata tratamentului trebuie hotărâtă de medic în funcție atât de tipul și severitatea afecțiunii cât și de răspunsul terapeutic.

Dozele pot fi modificate de medic.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

Ursochol nu trebuie utilizat la pacienții cu:

- boală inflamatorie a vezicii biliare sau tractului biliar,
- ocluzia tractului biliar (duct cistic sau duct biliar comun),
- episoade frecvente de colică biliară,
- calculi radioopaci calcificați,
- disfuncție contractilă a vezicii biliare,
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ursochol trebuie administrat sub supraveghere medicală.

Trebuie atenționați să nu utilizeze acest medicament: pacienții care au colici biliare frecvente, cu infecții grave, modificări ale pancreasului sau afecțiuni intestinale care pot afecta circulația enterohepatică a acizilor biliari (rezeția sau ileostomia, ileita regională), vezicii biliare, care nu pot fi vizualizate pe imagini de raze X, prezența calculilor biliari calcificați și afectarea contractilității vezicii biliare.

Se recomandă analiza preliminară a transaminazelor și a fosfatazei alcaline înainte de începerea tratamentului de lungă durată pentru dizolvarea calculilor biliari.

În primele 3 luni de tratament, parametrii funcției hepatice AST (SGOT), ALT (SGPT) și γ -GT ar trebui să fie monitorizați de către medic la fiecare 4 săptămâni, și ulterior, la fiecare 3 luni. În afară de a permite identificarea celor care au răspuns sau nu au răspuns la tratamentul pentru ciroza biliară primară, această monitorizare va permite, de asemenea, depistarea precoce a potențialei deteriorări hepatice, mai ales la pacienții cu stadiu avansat de ciroză biliară.

Utilizarea la dizolvarea calculilor biliari:

În scopul de a evalua progresele terapeutice și pentru detectarea în timp util a oricărei calcificări a calculilor, în funcție de dimensiunea pietrei, vezica biliară ar trebui să fie vizualizată (colecistografie pe cale orală), cu imagine de ansamblu și vizualizarea ocluziei în poziții permanente și culcat pe spate (ecografie de control) 6-10 luni după începerea tratamentului.

Ursochol nu ar trebui să fie utilizat în cazul în care vezica biliară nu poate fi vizualizată pe imagini de raze X, sau, în cazul calculilor biliari calcificați, afectarea contractilității vezicii biliare sau episoade frecvente de colici biliare.

Pacienții de sex feminin care utilizează Ursochol pentru dizolvarea calculilor biliari ar trebui să folosească o metodă non-hormonală eficientă de contracepție, deoarece contraceptivele hormonale pot crește litiaza biliară (vezi pct. 4.5. și pct. 4.6.)

Atunci când este utilizat pentru tratamentul stadiului avansat de ciroză biliară primară:

În cazuri foarte rare a fost observată decompensarea cirozei hepatice, care a regresat parțial după ce tratamentul a fost întrerupt.

La pacienții cu CBP, în cazuri rare, simptomele clinice se pot agrava la începutul tratamentului, de exemplu, pruritul se poate intensifica. În acest caz, doza de Ursochol trebuie redusă și apoi crescută treptat din nou.

Dacă apare diareea, doza trebuie redusă și, în cazuri de diaree persistentă, tratamentul trebuie întrerupt.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ursochol nu trebuie administrat concomitent cu colestiramină, colestipol sau antiacide care conțin hidroxid de aluminiu sau smectită (oxid de aluminiu), deoarece aceste preparate se leagă de acidul ursodeoxicolic la nivelul intestinului și îi inhibă absorbția, cu afectarea concomitentă a eficacității. Dacă este totuși necesară administrarea unui asemenea compus, este recomandat ca acesta să fie administrat cu cel puțin 2 ore anterior Ursochol.

Acidul ursodeoxicolic poate afecta absorbția de ciclosporină de la nivelul intestinului. La pacienții tratați cu ciclosporină trebuie monitorizată concentrația plasmatică a acestei substanțe iar doza va fi ajustată dacă este necesar.

În cazuri izolate, acidul ursodeoxicolic poate reduce absorbția de ciprofloxacină.

Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, utilizarea concomitentă de UDCA (500 mg/zi) și rosuvastatină (20mg/zi), a dus la concentrații plasmatică ușor crescute de rosuvastatină. Relevanța clinică a acestei interacțiuni, cu privire la alte statine este de asemenea necunoscută.

S-a demonstrat că acidul ursodeoxicolic reduce concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curbă (ASC) a antagonistului de calciu nitrendipină la voluntarii sănătoși. Se recomandă monitorizarea atentă a rezultatelor la utilizarea concomitentă a nitrendipinei și acidului ursodeoxicolic. Poate fi necesară o creștere a dozei de nitrendipină.

O interacțiune cu reducerea efectului terapeutic al dapsoniei a fost, de asemenea, raportată. Aceste observații, împreună cu evaluările *in vitro* ar putea indica un potențial pentru acidul ursodeoxicolic de a induce enzimele citocromului P450 3A. Cu toate acestea, inducția nu a fost observată într-un studiu bine conceput, de interacțiune cu budesonid, care este un substrat cunoscut citocromului P450 3A.

Estrogenii și hipocolesterolemiantele (clofibrat) pot favoriza litiaza biliară, ceea ce este un contraefect pentru acest medicament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt decât date limitate referitoare la utilizarea acidului ursodeoxicolic, în special la femeile însărcinate. Studiile la animale au arătat toxicitate reproductivă în faza timpurie a gestației (vezi pct. 5.3).

Ursochol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie tratate numai în cazul în care acestea utilizează metode contraceptive sigure. Sunt recomandate măsuri contraceptive orale non-hormonale sau cu nivel scăzut de estrogeni. Cu toate acestea, la pacienții care au luat Ursochol pentru dizolvarea calculilor biliari, ar trebui să fie utilizate contraceptive non-hormonale eficiente, deoarece contraceptivele hormonale orale pot crește litiaza biliară. Trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini înainte de începerea tratamentului

Alăptarea

Potrivit câtorva cazuri documentate la femeile care alăptează, nivelurile de acid ursodeoxicolic în lapte sunt foarte mici și, probabil, nu sunt de așteptat reacții adverse la copiii alăptați.

Deoarece nu sunt disponibile suficiente informații privind excreția acidului ursodeoxicolic în laptele matern, Ursochol nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au arătat o influență a acidului ursodeoxicolic asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Date privind efectele fertilității în urma tratamentului cu acid ursodeoxicolic nu sunt disponibile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acidul ursodeoxicolic are efecte neglijabile sau nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$):

Frecvente ($\geq 1/100$ la $<1/10$):

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $<1/100$):

Rare ($\geq 1/10,000$ și $<1/1,000$):

Foarte rare ($<1/10,000$)

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Tulburări gastro-intestinale:

În studiile clinice, rapoarte despre scaune sub formă de pastă sau diaree în timpul tratamentului cu acidul ursodeoxicolic au fost frecvente.

Foarte rar, a avut loc în timpul tratamentului cirozei biliare primare, o durere abdominală severă în partea superioară abdominală.

Tulburări hepatobiliare:

În timpul tratamentului cu acid ursodeoxicolic, poate apărea în cazuri foarte rare, calcificarea calculilor biliari.

În timpul terapiei stadiilor avansate de ciroză biliară primară, în cazuri foarte rare, a fost observată decompensarea cirozei hepatice, care a regresat parțial după ce tratamentul a fost întrerupt.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rar, poate să apară urticarie.

Ocazional, poate să apară rush.

Prurit poate să apară în mod excepțional în special în faza inițială a tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Diareea poate să apară în caz de supradozaj. În general, alte simptome ale supradozajului sunt puțin probabile, deoarece absorbția acidului ursodeoxicolic scade odată cu creșterea dozei și, prin urmare, este excretat mai mult prin fecale.

Nici o contra-măsură specifică nu este necesară și consecințele diareei trebuie tratate simptomatic cu restabilirea echilibrului hidro-electrolitic.

Informații suplimentare privind categoriile speciale:

Pe termen lung, tratamentul cu doze mari de UDCA (28-30 mg / kg / zi) la pacienții cu colangită sclerozantă primitivă (utilizarea off-label) a fost asociată cu rate mai mari de evenimente adverse grave.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapia vezicii biliare, preparate conținând acizi biliari, codul ATC: A05AA02

Acidul ursodezoxicolic (AUDC) este epimerul 7 β al acidului chenodezoxicolic prezent în secreția biliară la om, și reprezintă un procent mic din totalul acizilor biliari.

AUDC crește funcția de solubilizare a secreției biliare pentru colesterol transformând secreția biliară litogenă în ne-litogenă. Mecanismele relevante sunt diverse: o secreție biliară cu conținut scăzut în colesterol datorată reducerii absorbției intestinale și sintezei hepatice de colesterol. Creșterea cantității de acizi biliari care favorizează solubilizarea colesterolului micelar, formarea fazei lichid-cristaline ce permite o solubilizare nemicelară a colesterolului ceea ce este mai bine. Tratamentul cu AUDC favorizează secreția biliară nesaturată în colesterol și mai bogată în săruri care ușurează solubilizarea, mai mult favorizează un flux biliar regulat și golirea vezicii biliare.

AUDC prezintă avantajul formării reduse a litocolatului considerat hepatotoxic pentru animale (la om acesta este utilizat în procesul de sulfatare) și nu produce creșterea transaminazelor serice, chiar în cursul tratamentului de lungă durată la om.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare pe cale orală, AUDC este ușor absorbit în intestinul subțire, captat în ficat și excretat în lichidul biliar în special sub formă de glicoconjugat, intrând astfel în ciclul enterohepatic; acesta este parțial metabolizat de bacteriile intestinale, iar metaboliții săi sunt excretați în fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea experimentală a AUDC este în general foarte mică; DL 50 pentru administrare orală a fost de 10 g/kg la șobolan în timp ce la șoarece a fost de 5740 mg/kg (masculi) și 6000 mg/kg (femele).

Tratamentul cronic pe o perioadă de 28 săptămâni la șobolan cu doze de până la 2000 mg/kg (administrare orală) nu a indicat variații patologice ale parametrilor histopatologici.

Tratamentul pe o perioadă de 1 an la câine cu doze de până la 100 mg/kg (pe cale orală) au fost bine tolerate fără efecte adverse. În special, nu au fost observate leziuni hepatice, efecte adverse asupra fertilității, efecte teratogene sau carcinogene și nici leziuni asupra mucoasei gastrice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Povidonă
Crospovidonă
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister transparent din PVC/Al a 10 comprimate
Cutie cu 2 blistere transparente din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 5 blistere transparente din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 6 blistere transparente din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 10 blistere transparente din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZAMBON S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10-20091 Bresso (Milano), Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

URSOCHOL 150 mg - 7582/2015/01-02-03-04-05
URSOCHOL 300 mg - 7583/2015/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2015