

## 1. IME ZDRAVILA

URSOSAN 250 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg ursodeoksiholne kisline.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Bele trde želatinaste kapsule, ki vsebujejo bele granule.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ursosan je namenjeno za raztapljanje holesterolskih žolčnih kamnov v žolčniku. Žolčni kamni ne smejo biti večji od 15 mm v premeru, na rentgenski sliki ne smejo dajati nobenih senc, delovanje žolčnika pa mora biti kljub žolčnim kamnom funkcionalno.

Za simptomatsko zdravljenje primarne biliarne ciroze, če ne gre za dekompenzirano jetrno cirozo.

Za zdravljenje gastritisa zaradi žolčnega refluksa.

#### *Pediatrična populacija*

Hepatobiliarne bolezni v povezavi s cistično fibrozo pri otrocih starih od 6 do manj kot 18 let.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Običajni dnevni odmerek zdravila Ursosan glede na indikacije je:

#### **Za raztapljanje holesterolskih žolčnih kamnov**

Približno 10 mg na kg telesne mase na dan, zvečer pred spanjem, kar ustreza:

do 60 kg	2 kapsuli
61 do 80 kg	3 kapsule
81 do 100 kg	4 kapsule
nad 100 kg	5 kapsul

Za raztopitev žolčnih kamnov je običajno potrebno 6 do 24 mesecev.

Če se žolčni kamni po 1 letu ne zmanjšajo, se zdravljenje prekine.

Učinkovitost zdravljenja je treba preverjati ultrazvočno ali rentgensko vsakih 6 mesecev. Pri kontrolnih pregledih moramo biti pozorni na pojav kalcifikacije kamnov. V tem primeru je treba zdravljenje prekiniti.

#### **Za zdravljenje gastritisa zaradi žolčnega refluksa**

Priporočeni odmerek je 1 kapsula zdravila Ursosan, enkrat dnevno, zvečer pred spanjem.

Zdravljenje traja običajno 10 - 14 dni. Na splošno se trajanje zdravljenja prilagodi poteku bolezni.

Osebni zdravnik določi trajanje zdravljenja za vsakega bolnika posebej.

#### **Za simptomatsko zdravljenje primarne biliarne ciroze**

Dnevni odmerek je odvisen od telesne mase in znaša od 3 do 7 kapsul ( $14 \pm 2$  mg ursodeoksiholne

kislina na kg telesne mase).

Zdravljenje mora prve 3 mesece potekati s porazdelitvijo jemanja kapsul čez dan. Ko se vrednosti jetrnih testov izboljšajo, lahko bolnik preide na jemanje dnevnega odmerka zvečer.

#### Priporočen režim jemanja

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek (mg/kg telesne mase)	Ursosan trde kapsule			
		prve 3 mesece			po 3 mesecih jemanja
		zjutraj	opoldne	zvečer	zvečer (1 x dnevno)
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6
nad 110		2	2	3	7

Uporaba zdravila Ursosan pri primarni biliarni cirozi ni časovno omejena. Pri bolnikih s primarno biliarno cirozo lahko v redkih primerih na začetku zdravljenja pride do poslabšanja simptomov, npr. do hujšega srbenja. V tem primeru se mora zdravljenje nadaljevati z 1 kapsulo zdravila Ursosan na dan. Dnevni odmerek je treba nato postopoma zvečati vsak teden za 1 kapsulo, dokler ni dosežen odmerek, predviden v shemi odmerjanja.

#### *Pediatrična populacija*

**Otroci s cistično fibrozo stari od 6 do manj kot 18 let:** 20 mg/kg/dan v 2-3 deljenih odmerkih, z nadaljnjim povečanjem do 30 mg/kg/dan, če je potrebno.

#### Način uporabe

Bolnik naj kapsule pogoltne cele z nekaj tekočine. Kapsul ne sme žvečiti. Jemanje mora biti redno.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Ursosan se ne sme uporabljati pri bolnikih z/s:

- akutnim vnetjem žolčnika ali biliarnega trakta,
- okluzijo biliarnega trakta (okluzijo skupnega hepaticnega duktusa ali cističnega duktusa),
- pogostimi epizodami žolčnih kolik,
- kalcificiranimi žolčnimi kamni, neprepustnimi za radioaktivne žarke,
- okvarjeno krčljivostjo žolčnika,
- preobčutljivost na žolčne kisline ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### *Pediatrična populacija*

Portoenterostomija, ki je bila neuspešna ali brez izboljšanja pretoka žolča pri otrocih z biliarno atrezijo.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Ursosan se sme jemati le pod zdravniškim nadzorom.

V prvih treh mesecih zdravljenja mora zdravnik vsake 4 tedne kontrolirati jetrne teste AST (SGOT), ALT (SGPT) in  $\gamma$ -GT, nato pa vsake 3 mesece. To kontroliranje bo poleg identifikacije odzivnih in neodzivnih bolnikov, ki se zdravijo za primarno biliarno cirozo, omogočilo tudi zgodnje odkrivanje možnega jetrnega poslabšanja, zlasti pri bolnikih z napredovalno stopnjo primarne biliarne ciroze.

Kadar se uporablja za raztapljanje holesterolskih žolčnih kamnov:

Da bi ocenili potek zdravljenja in pravočasno odkrili morebitne kalcifikacije žolčnih kamnov, je potrebno, glede na velikost kamnov, 6 do 10 mesecev po začetku zdravljenja pregledati žolčnik

(oralna holecistografija) s preglednimi in končnimi posnetki stoje in leže (ultrazvočna kontrola).

Če rentgenska preiskava žolčnika ni mogoča ali v primerih kalcificiranih kamnov, motnjah kontraktilnosti žolčnika ali pri pogostih žolčnih kolikah, se zdravila Ursosan ne uporablja.

Kadar se uporablja za zdravljenje napredovale stopnje primarne biliarne ciroze:

V zelo redkih primerih so opazili dekompenzacijo jetrne ciroze, ki se je po prekinitvi zdravljenja delno popravila.

Če se pojavi diareja, je potrebno odmerek zmanjšati in v primeru dolgotrajne diareje zdravljenje prekiniti.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravila Ursosan se ne sme jemati sočasno s holestiraminom, holestipolom ali z antacidi, ki vsebujejo aluminijev hidroksid in/ali smektit (aluminijev oksid), ker ta zdravila v črevesu vežejo ursodeoksiholno kislino in zato zavirajo njeno absorpcijo in učinkovitost. Če je jemanje zdravila, ki vsebuje katero od teh učinkovin nujno, je treba zdravilo vzeti vsaj dve uri prej ali po zdravilu Ursosan.

Zdravilo Ursosan lahko poveča absorpcijo ciklosporina iz črevesa. Pri bolnikih, ki se zdravijo s ciklosporinom, mora zato zdravnik preveriti koncentracijo ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek ciklosporina.

V posameznih primerih lahko zdravilo Ursosan zmanjša absorpcijo ciprofloksacina. Pokazalo se je, da ursodeoksiholna kislina zmanjša maksimalne koncentracije v plazmi ( $C_{max}$ ) in vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) kalcijevega antagonista nitrendipina. Poročali so tudi o interakciji z zmanjšanjem učinka zdravljenja z dapsonom. Ta opažanja, skupaj z in vitro ugotovitvami, bi lahko kazala na možnost, da ursodeoksiholna kislina inducira encime citokrom P450 3A. Vendar so kontrolirana klinična preskušanja pokazala, da ursodeoksiholna kislina nima pomembnega učinka na indukcijo encimov citokrom P450 3A.

Estrogenski hormoni in učinkovine, ki znižujejo holesterol v krvi, kot je klofibrat, povečajo biliarno litiazo, kar je nasprotni učinek ursodeoksiholni kislini, ki se uporablja za raztapljanje žolčnih kamnov.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ni zadostnih podatkov o uporabi ursodeoksiholne kisline, predvsem v prvem tromesečju nosečnosti. Študije na živalih so dokazale teratogeni učinek v zgodnji fazi brejosti (glej poglavje 5.3 Reprodukcijska toksičnost). Zdravila Ursosan se ne sme, uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Zato morajo ženske v rodnem obdobju, zdravljene z zdravilom Ursosan, uporabljati učinkovito zaščito pred zanositvijo: priporočena je uporaba nehormonskih ali nizkoestrogenskih peroralnih kontracepcijskih sredstev. Pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Ursosan za raztapljanje žolčnih kamnov, je potrebno uporabiti učinkovito nehormonsko kontracepcijo, ker lahko hormonska peroralna kontracepcijska sredstva povečajo biliarno litiazo. Pred pričetkom zdravljenja je potrebno izključiti nosečnost.

Ni znano ali učinkovina ursodeoksiholna kislina prehaja v materino mleko. Zato se zdravila Ursosan v obdobju dojenja ne sme jemati. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom Ursosan mora mati prenehati dojit otroka.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Ursosan nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednjih podatkih pogostnosti:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )  
Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ )  
Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$ )  
Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$ )  
Zelo redki/neznan ( $<1/10.000$ /ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

*Bolezni prebavil:*

V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z ursodeoksiholno kislino pogosto poročali o kašastem blatu ali diareji.

Zelo redko so se med zdravljenjem primarne biliarne ciroze pojavile hude bolečine v zgornjem desnem delu trebuha.

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:*

Med zdravljenjem z ursodeoksiholno kislino se v zelo redkih primerih lahko pojavi kalcifikacija žolčnih kamnov. Med zdravljenjem napredovale primarne biliarne ciroze so v zelo redkih primerih opazili dekompenzacijo jetrne ciroze, ki se je po prekinitvi zdravljenja delno popravila.

*Bolezni kože in podkožja:*

Zelo redko se lahko pojavi urtikarija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prekomernem odmerjanju se lahko pojavi zlasti diareja. Na splošno so drugi simptomi prevelikega odmerjanja malo verjetni, ker se ursodeoksiholna kislina s povečevanjem odmerka slabše absorbira in se zato povečano izloča z blatom.

Specifični protitukrepi niso potrebni, posledice diareje je potrebno simptomatsko zdraviti z nadomeščanjem tekočin in elektrolitov.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni žolča in jeter, žolčne kisline.

Oznaka ATC: A05AA02 in A05B

Ursodeoksiholna kislina se v majhnih količinah nahaja v človeškem žolču. Po peroralni aplikaciji zmanjša nasičenost žolča s holesterolom z zaviranjem absorpcije holesterola v črevesju in zmanjšanjem izločanja holesterola v žolč. Verjetno pride do postopnega raztapljanja holesterolskih kamnov zaradi disperzije holesterola in tvorbe tekočinskih kristalov. Glede na dosedanja spoznanja temelji učinek ursodeoksiholne kisline, pri jetrnih in holestatskih obolenjih, na relativni izmenjavi

lipofilnih, detergentnih, toksičnih žolčnih kislin s hidrofilno, citoprotektivno, netoksično ursodeoksiholno kislino, na izboljšanje sekretorne zmogljivosti jetrne celice in na imunoregulatornih procesih.

#### *Pediatrična populacija*

##### **Cistična fibroza**

Na voljo so klinična poročila o dolgoletnih izkušnjah (do 10 let in več) z UDCA pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s cistično fibrozo v povezavi z boleznimi jeter in žolčevodov (CFAHD). Dokazano je, da zdravljenje z UDCA lahko zmanjša proliferacijo žolčevodov, ustavi napredovanje histoloških poškodb in celo popravi hepatobiliarne spremembe, če se začne v zgodnji fazi CFAHD. Zaradi izboljšanja učinkovitosti je treba zdravljenje z UDCA začeti takoj, ko se CFAHD diagnosticira.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Pri peroralni uporabi se ursodeoksiholna kislina v jejunumu in v zgornjem ileumu hitro absorbira s pasivnim transportom, v terminalnem ileumu pa z aktivnim transportom. Stopnja absorpcije znaša na splošno 60-80%.

#### *Porazdelitev*

Po absorpciji se žolčna kislina v jetrih skoraj popolnoma konjugira z aminokislinama glicinom in taurinom, nato pa se izloči z žolčem. Očistek prvega prehoda skozi jetra znaša do 60%.

#### *Biotransformacija*

V črevesu jo bakterije delno razgradijo v 7-keto-litoholno kislino in litoholno kislino. Litoholna kislina je hepatotoksična in v vrsti živalskih vrst povzroča poškodbe jetrnega parenhima.

#### *Izločanje*

Pri človeku se absorbira le v zelo majhnem deležu, ta delež se potem v jetrih sulfatira in s tem detoksicira, nato pa ponovno izloča preko žolča in končno z blatom. Biološki razpolovni čas ursodeoksiholne kisline znaša 3,5 do 5,8 dni.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### *Akutna toksičnost*

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### *Kronična toksičnost*

Raziskave subkronične toksičnosti na opicah so v skupini z visokimi odmerki pokazale hepatotoksične učinke, tudi v obliki funkcionalnih sprememb (med drugim spremembe jetrnih encimov) in morfološke spremembe, kot proliferacijo žolčevodov, portalne fokuse vnetja in hepatocelularno nekrozo. Ti toksični učinki so najverjetneje rezultat litoholne kisline, ki je metabolit ursodeoksiholne kisline, ki pri opicah - v nasprotju s človekom - ni detoksicirana. V kliničnih študijah opisanega hepatotoksičnega učinka niso opazili.

#### *Tumorogeni in mutageni potencial*

Dolgotrajne raziskave na miših in podganah niso pokazale nobenega tumorogenega potenciala ursodeoksiholne kisline. *In vitro* in *in vivo* študije genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Na osnovi testov, ki obstajajo za ursodeoksiholno kislino, ni mogoče z gotovostjo sklepati na možnost mutagenega delovanja.

#### *Reprodukcijska toksičnost*

V raziskavah na podganah je šele po odmerku 2000 mg ursodeoksiholne kisline/kg telesne mase prišlo do deformacij repka. Pri kuncu niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov (od odmerka 100 mg na kg telesne mase). Ursodeoksiholna kislina ni imela nobenega vpliva na fertilitnost pri podganah in ni vplivala na peri-/postnatalni razvoj potomcev.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vsebina kapsule:

- koruzni škrob
- predgelirani koruzni škrob
- koloidni brezvodni silicijev dioksid
- magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

- titanov dioksid
- želatina

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 50 (5x10) in 100 (10x10) kapsulami v pretisnem omotu ki je narejen iz Al/PVC  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4  
Tel: +420 241 013 111  
Fax: +420 241480092  
e-mail: [promed@promed.cz](mailto:promed@promed.cz)  
Češka Republika

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/94/01587/001 50 kapsul  
H/94/01587/002 100 kapsul

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20.5.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 9.4.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. 3. 2020