

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ursofalk 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg ursodeoksiholne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Videz: bela, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ursofalk je namenjeno za raztapljanje holesterolnih žolčnih kamnov v žolčniku. Žolčni kamni na rentgenski sliki ne smejo dajati nobenih senc in ne smejo biti večji od 15 mm v premeru. Žolčnik pa mora biti kljub žolčnim kamnom funkcionalen.

Zdravilo Ursofalk je namenjeno za simptomatsko zdravljenje primarne biliarne ciroze, v kolikor ne gre za dekompenzirano jetrno cirozo.

Pediatrična populacija

Zdravilo Ursofalk je namenjeno za zdravljenje hepatobiliarne motnje, povezane s cistično fibrozo pri otrocih, starih od 6 let do 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za uporabo zdravila Ursofalk tablete ni starostnih omejitev. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 47 kg ali za bolnike, ki ne morejo pogoltniti zdravila Ursofalk tablete, sta na voljo zdravili Ursofalk kapsule in Ursofalk suspenzija.

Za raztapljanje holesterolnih žolčnih kamnov

Odmerjanje:

Priporočni odmerek zdravila Ursofalk je približno 10 mg ursodeoksiholne kisline (UDCA - ursodeoxycholic acid) na kg telesne mase, kar ustreza:

do 60 kg	1 tableta
61 – 80 kg	1½ tablete
81 – 100 kg	2 tableti
preko 100 kg	2½ tablete

Način uporabe:

Tablete naj bolnik pogoltne brez žvečenja z nekaj tekočine zvečer pred spanjem.

Jemanje tablet mora biti redno.

Za raztopitev žolčnih kamnov je običajno potreben čas 6 - 24 mesecev. Če se žolčni kamni v 12 mesecih ne zmanjšajo, se zdravljenje prekine.

Uspeh zdravljenja je potrebno 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 simptomatsko zdravljenje primarne biliarne ciroze

Odmerjanje:

Dnevni odmerek je odvisen od telesne mase in obsega od 1½ do 3½ tablete (14 ± 2 mg UDCA na kg telesne mase).

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

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek (mg/kg telesne mase)	Zdravilo Ursolfalk			
		<u>prve 3 mesece</u>			<u>po prvih 3 mesecih</u>
		zjutraj	opoldne	zvečer	zvečer (1 x na dan)
47 - 62	12 – 16	½	½	½	1½
63 - 78	13 – 16	½	½	1	2
79 - 93	13 – 16	½	1	1	2½
94 - 109	14 – 16	1	1	1	3
preko 110		1	1	1½	3½

Način uporabe:

Tablete naj bolnik pogoltne cele z nekaj tekočine. Poskrbeti je potrebno, da jih bolnik jemlje redno.

Uporaba zdravila Ursolfalk 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 najprej nadaljevati s pol tablete zdravila Ursolfalk ali z eno kapsulo zdravila Ursolfalk kapsule (ki vsebuje 250 mg UDCA) dnevno in nato postopoma vsak teden zviševati dnevni odmerek po pol tablete ali po 1 kapsulo, dokler ni dosežen odmerek, predviden v shemi odmerjanja.

Pediatrična populacija

Otroci s cistično fibrozo, stari od 6 let do 18 let:

20 mg/kg/dan, razdeljeno v 2-3 odmerkih, po potrebi povečanje na 30 mg/kg/dan.

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek UDCA (mg/kg telesne mase)	Ursolfalk filmsko obložene tablete		
		zjutraj	opoldne	zvečer
20 – 29	17-25	½	--	½
30 – 39	19-25	½	½	½
40 – 49	20-25	½	½	1
50 – 59	21-25	½	1	1
60 – 69	22-25	1	1	1
70 – 79	22-25	1	1	1½
80 – 89	22-25	1	1½	1½
90 – 99	23-25	1½	1½	1½
100 – 109	23-25	1½	1½	2
preko 110		1½	2	2

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Ursofalk je kontraindicirano pri bolnikih z/s:

- akutnim vnetjem žolčnika ali biliarnega trakta,
- okluzijo biliarnega trakta (okluzijo skupnega hepatičnega duktusa ali cističnega duktusa),
- pogostimi epizodami žolčnih kolik,
- kalcificiranimi žolčnimi kamni, neprepustnimi za radioaktivne žarke,
- okvarjeno skrčljivostjo žolčnika,
- preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivostjo na ostale žolčne kisline.

Pediatrična populacija

Zdravilo Ursofalk je kontraindicirano pri bolnikih z/s:

- neuspešno portoenterostomijo ali brez vzpostavljenega dobrega pretoka žolča pri otrocih z biliarno atrezijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Ursofalk se sme jemati le pod zdravniškim nadzorom.

V prvih treh mesecih zdravljenja mora lečeči zdravnik vsake 4 tedne kontrolirati jetrne teste AST (SGOT), ALT (SGPT) in γ -GT, nato pa na vsake 3 mesece. To kontroliranje bo poleg identificiranja odzivnih in neodzivnih bolnikov, ki se zdravijo za primarno biliarno cirozo, omogočilo tudi zgodnje odkrivanje možnega jetrnega poslabšanja, posebno pri napredovali stopnji primarne biliarne ciroze.

Kadar se zdravilo Ursofalk uporablja za raztapljanje holesterolskih žolčnih kamnov:

Da bi lahko ocenili potek zdravljenja in pravočasno spoznali morebitno kalcifikacijo žolčnih kamnov, je potrebno glede na velikost kamnov 6 do 10 mesecev po začetku zdravljenja prikazati žolčnik (oralna holecistografija) s preglednimi in končnimi posnetki stoje in leže (ultrazvočna kontrola poteka).

Če rentgenska preiskava žolčnika ni mogoča ali v primerih kalcificiranih kamnov, motnjah kontraktilnosti žolčnika ali pri pogostih žolčnih kolikah se zdravila Ursofalk ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Bolnice, ki jemljejo zdravilo Ursofalk za raztapljanje žolčnih kamnov, morajo uporabljati učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj hormonski kontraceptivi lahko povečajo biliarno litiazo (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

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.

Pri bolnikih s PBC se klinični simptomi (npr. srbenje) v redkih primerih povečajo na začetku zdravljenja. V tem primeru je potrebno odmerek zdravila Ursofalk zmanjšati na 250 mg, kar je ½ tablete dnevno in nato postopoma ponovno povečevati, kot je opisano v poglavju 4.2.

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

Zdravilo Ursofalk se ne sme jemati istočasno s holestiraminom, holestipolom ali antacidi, ki vsebujejo aluminijev hidroksid in/ali smektit (glinico/aluminijev oksid), ker te učinkovine v črevesu vežejo UDCA in s tem zavirajo njeno absorpcijo in učinkovitost. Če je jemanje zdravila, ki vsebuje katero od

teh učinkovin nujno, je treba paziti na to, da se zdravilo vzame vsaj dve uri prej ali po zdravilu Ursofalk.

Zdravilo Ursofalk lahko vpliva na absorpcijo ciklosporina iz črevesa. Pri bolnikih, ki se zdravijo s ciklosporinom, mora zato zdravnik preveriti koncentracijo ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmere ciklosporina.

V posameznih primerih lahko zdravilo Ursofalk zmanjša absorpcijo ciprofloksacina.

V klinični študiji na zdravih prostovoljcih, ki so sočasno jemali UDCA (500 mg/dan) in rosuvastatin (20 mg/dan), se je nivo rosuvastatina v plazmi nekoliko povešal. Klinična pomembnost te interakcije v povezavi z ostalimi statini je neznana.

Pokazalo se je, da UDCA zmanjša maksimalne koncentracije v plazmi (C_{max}) in vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) kalcijevega antagonist nitrendipina pri zdravih prostovoljcih. Skrbno spremljanje izida pri sočasni uporabi nitrendipina in UDCA je priporočljivo. Lahko bo potrebno povečati odmerek 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 UDCA inducira encime citokrom P450 3A. Indukcija z budezonidom, ki je znan kot substrat za encim citokrom P450 3A, v dobro zasnovani študiji interakcij ni bila opažena.

Estrogenski hormoni in učinkovine, ki znižujejo holesterol v krvi, kot je klobibrat, povečajo izločanje holesterola iz jeter in s tem lahko spodbudijo biliarno litiazo, kar je nasprotni učinek UDCA, ki se uporablja za raztapljanje žolčnih kamnov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi UDCA kisline pri nosečnicah ni podatkov oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost v zgodnji fazi brejosti (glej poglavje 5.3). Zdravila Ursofalk ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Zato morajo ženske v rodnem obdobju zdravljenje z zdravilom Ursofalk uporabljati le, če uporabljajo učinkovito in varno zaščito pred zanositvijo: priporočena je uporaba nehormonskih ali nizkoestrogenskih peroralnih kontracepcijskih sredstev. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ursofalk 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 možnost nosečnosti.

Dojenje

V skladu z nekaj dokumentiranimi primeri pri doječih materah je nivo UDCA v mleku zelo nizek in neželeni učinki pri doječih otrocih verjetno niso pričakovani.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva UDCA na plodnost (glejte poglavje 5.3). Podatki o učinkih, ki so posledica zdravljenja z UDCA, na plodnost pri človeku niso razpoložljivi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ursofalk nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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 ($<1/10.000$)
Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni prebavil:

Pogosti: v kliničnih preskušanjih so poročali o kašastem blatu ali diareji.

Zelo redki: pojavile so se hude bolečine v zgornjem desnem delu trebuha pri zdravljenju primarne biliarne ciroze.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: pojavi se lahko kalcifikacija žolčnih kamnov.

Pri zdravljenju 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 redki: pojavi se lahko 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

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Specifični protiukrepi niso potrebni. Posledice driske je potrebno simptomatsko zdraviti z nadomeščanjem tekočin in elektrolitov.

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Dolgotrajna terapija z visokimi odmerki UDCA (28-30 mg/kg/dan) pri bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom (uporaba zdravila izven odobrenih indikacij) je povezana z višjo stopnjo resnih neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni žolča in jeter, žolčne kisline, oznaka ATC: A05AA02

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

UDCA se v majhnih količinah nahaja v človeškem žolču.

Po peroralni uporabi zmanjša nasičenost žolča s holesterolom z zaviranjem resorpcije holesterola v črevesju in znižanjem sekrecije holesterola v žolč. Verjetno pride zaradi disperzije holesterola in tvorbe tekočinskih kristalov do postopnega raztapljanja holesterolskih kamnov.

Glede na dosedanja spoznanja, temelji učinek UDCA pri jetrnih in holestatskih obolenjih na relativni izmenjavi lipofilnih, detergentnih, toksičnih žolčnih kislin s hidrofilno, citoprotektivno, netoksično UDCA, na izboljšanju sekretorne zmogljivosti jetrne celice in na imunoregulatornih procesih.

Pediatrična populacija

Cistična fibroza

Na podlagi kliničnih poročanj so na voljo 10 in več letne dolgoročne izkušnje z zdravljenjem z UDCA pri pediatričnih bolnikih, ki imajo hepatobiliarno motnjo, povezano s cistično fibrozo (CFADH - *Cystic Fibrosis Associated Hepatobiliary Disorders*). Obstajajo dokazi, da zdravljenje z UDCA lahko zmanjša proliferacijo žolčnega voda, ustavi napredovanje histoloških poškodb in tudi popravi hepatobiliarne spremembe, če z zdravljenjem pričnemo v zgodnjem stadiju CFAHD. Z zdravljenjem z UDCA moramo pričeti takoj, ko je postavljena diagnoza CFAHD, z namenom optimizirane učinkovitosti zdravljenja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljena UDCA se 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%.

Hidrofilna UDCA se akumulira v žolču v odvisnosti od dnevnega odmerka in stanja jeter. Istočasno se relativno zmanjšajo druge lipofilne žolčne kisline.

Biotransformacija

UDCA v črevesu 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 biliarno in končno fekalno.

Biološki razpolovni čas UDCA znaša 3,5 do 5,8 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

a) Toksičnost enkratnega odmerka

Študije akutne toksičnosti na živalih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

b) Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Študije 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 UDCA, ki pri opicah – v nasprotju s človekom- ni detoksicirana. V kliničnih študijah opisanega hepatotoksičnega učinka niso opazili.

c) Kancerogeni in mutageni potencial

Dolgotrajne študije na miših in podganah niso pokazale nobenega kancerogenega potenciala UDCA.

In vitro in in vivo študije genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.
Neklinični podatki študij mutagenosti z UDCA ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

d) Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

magnezijev stearat (E572),
polisorbata 80 (E433),
povidon K25,
mikrokristalna celuloza (E460),
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),
krospovidon (tip A),
smukec (E553b),
hipromeloza (E464),
makrogol 6000.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz Al-folije in PVC/PVDC folije.

Velikost pakiranja:

Škatla s 50 (2 pretisna omota po 25 tablet) ali 100 (4 pretisni omoti po 25 tablet) filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dr. Falk Pharma GmbH,
Leinenweberstr. 5,
79108 Freiburg,
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/01586/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 9. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 2. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 3. 2019