

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ursofalk 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

Trde kapsule

Kapsule so želatinske kapsule za peroralno uporabo, velikosti 0, neprozorne, bele barve, ki vsebujejo bel stisnjen prašek ali zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ursofalk kapsule je namenjeno za raztapljanje holesterolskih 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.

Za zdravljenje gastritisa zaradi žolčnega refluksa.

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

Pediatrična populacija

Hepatobiliarna motnja, povezana s cistično fibrozo pri otrocih, starih od 6 let do 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za uporabo zdravila Ursofalk kapsule ni starostnih omejitev. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 47 kg in ne morejo pogoltniti Ursofalk kapsul, je na voljo zdravilo Ursofalk suspenzija.

Bolnik naj kapsule pogoltne cele z nekaj tekočine, zvečer pred spanjem.

Jemanje mora biti redno.

Običajni priporočeni dnevni odmerek zdravila Ursofalk kapsule glede na indikacije je:

Za raztapljanje holesterolskih žolčnih kamnov

Približno 10 mg ursodeoksiholne kisline (UDCA - ursodeoxycholic acid) na kg telesne mase, kar ustreza:

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

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 zdravljenje gastritisa, ki je posledica žolčnega refluksa.

Dnevni odmerek je 1 kapsula zdravila Ursofalk kapsule, ki naj jih bolnik pogoltne cele z nekaj tekočine, enkrat dnevno, zvečer pred spanjem.

Za zdravljenje gastritisa zaradi žolčnega refluksa je običajno potreben čas 10-14 dni. Na splošno se trajanje zdravljenja prilagodi poteku bolezni. Lečeči 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 ± 2 mg UDCA 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.

Priporoča se naslednji režim jemanja:

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek (mg/kg telesne mase)	Zdravilo Ursofalk kapsule			
		prve 3 mesece			potem
		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 Ursofalk kapsule 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 Ursofalk kapsule dnevno in postopoma zviševati dnevni odmerek vsak teden za 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 (mg/kg telesne mase)	Ursofalk trde kapsule		
		zjutraj	opoldne	zvečer
20 – 29	17-25	1	--	1
30 – 39	19-25	1	1	1
40 – 49	20-25	1	1	2
50 – 59	21-25	1	2	2
60 – 69	22-25	2	2	2
70 – 79	22-25	2	2	3
80 – 89	22-25	2	3	3
90 – 99	23-25	3	3	3
100 – 109	23-25	3	3	4
nad 110		3	4	4

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Ursofalk kapsule se ne sme uporabljati 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 za žolčne kisline ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pediatrična populacija

- Neuspešna portoenterostomija ali brez vzpostavitve dobrega pretoka žolča pri otrocih z biliarno atrezijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Ursofalk kapsule 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 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 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 kapsule ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Bolnice, ki jemljejo zdravilo Ursofalk kapsule 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 kapsule zmanjšati na eno 250 mg kapsulo 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 kapsule se ne sme jemati istočasno s holestiraminom, holestipolom ali antacidi, ki vsebujejo aluminijev hidroksid in/ali smektit (glinico/aluminijev oksid), ker ti preparati v črevesu vežejo UDCA in s tem zavirajo njeno absorpcijo in učinkovitost. Če je jemanje preparata, ki vsebuje katero od teh učinkovin nujno, je treba paziti na to, da se zdravilo vzame vsaj dve uri prej ali po zdravilu Ursofalk kapsule.

Zdravilo Ursofalk kapsule 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 kapsule 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 terapevtskega 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 klofibrat, 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

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 na voljo.

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

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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

Bolezni prebavil:

V kliničnih preskušanjih so pri zdravljenju z UDCA pogosto poročali o kašastem blatu ali diareji. Zelo redko so se pri zdravljenju primarne biliarne ciroze pojavile hude bolečine v zgornjem desnem delu trebuha.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pri zdravljenju z UDCA se v zelo redkih primerih lahko pojavi 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 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

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 predoziranja 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

Farmakoterapetska skupina: Zdravila za bolezni žolča in jeter, Oznaka ATC: A05AA02 in A05B

UDCA se v majhnih količinah nahaja v človeškem žolču.

Po peroralni aplikaciji zmanjša nasičenost žolča s holesterolom z zaviranjem absorpcije 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 aplicirana 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 žolcem. 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 biliarno in končno fekalno.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

a) Akutna toksičnost

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

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

c) Tumorigeni in mutageni potencial

Dolgotrajne raziskave na miših in podganah niso pokazale nobenega tumorogenega potenciala UDCA. In vitro in in vivo študije genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Na osnovi testov, ki obstajajo za UDCA, ni mogoče relevantno sklepati na možnost mutagenega delovanja.

d) Reprodukcijska toksičnost

V raziskavah 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 fertilitetnost pri podganah in ni vplivala na peri-/postnatalni razvoj potomcev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina,
koloidni brezvodni silicijev dioksid,
magnezijev stearat,
koruzni škrob,
natrijev lavrilsulfat,
titanov dioksid (E 171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna, brezbarvna PVC/PVDC folija, z na aluminijevo folijo toplo navarjenim lakom.

Velikosti pakiranja:

Škatla s 50 kapsulami (2 x 25 kapsul v pretisnem omotu).

Škatla s 100 kapsulami (4 x 25 kapsul v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom.

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/02/01586/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: **03.09.2002**

Datum zadnjega podaljšanja: **05.08.2008**

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 3. 2019