**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jedna tableta Ursofalku 500 mg filmom obalených tabliet obsahuje 500 mg kyseliny

ursodeoxycholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta

Biela oválna bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou na oboch stranách.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cirhózy (PBC), pokiaľ nie je prítomná dekompenzovaná cirhóza pečene.

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov v žlčníku. Kamene sa na röntgenovej snímke nesmú prejavovať tieňom a nesmú byť väčšie ako 15 mm. Funkcia žlčníka musí byť napriek žlčovým kameňom zachovaná.

Pediatrická populácia

Hepatobiliárne poruchy u detí s cystickou fibrózou vo veku od 6 rokov do 18 rokov.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Na užívanie Ursofalku 500 mg filmom obalených tabliet nie je stanovená veková hranica. Pre pacientov, ktorí vážia menej ako 47 kg alebo ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety Ursofalku 500 mg filmom obalené tablety, sú dostupné Ursofalk 250 mg kapsuly a Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia.

Nasledujúca denná dávka sa odporúča pre tieto indikácie:

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov:

Približne 10 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kilogram telesnej hmotnosti denne, čo zodpovedá:

do 60 kg 1 filmom obalená tableta

61-80 kg 1 a ½ filmom obalenej tablety

81-100 kg 2 filmom obalené tablety

nad 100 kg 2 a ½ filmom obalenej tablety

Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé, nerozhryzené a zapiť dostatočným množstvom

tekutiny 1-krát denne večer pred spaním.

Filmom obalené tablety sa musia užívať pravidelne.

Rozpustenie žlčníkových kameňov trvá zvyčajne 6 až 24 mesiacov. Ak nedôjde k zmenšeniu žlčníkových kameňov po 12 mesiacoch, nemá sa v terapii pokračovať.

Úspešnosť liečby sa má kontrolovať sonograficky alebo röntgenologicky každých 6 mesiacov. Pri následných vyšetreniach sa má okrem iného sledovať, či nedošlo k zvápenateniu kameňov. V takom prípade sa musí liečba ukončiť.

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cirhózy (PBC):

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje sa v rozmedzí 1 a ½ až 3 a ½ filmom obalenej tablety (14±2 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kilogram telesnej hmotnosti).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety užívať v rozdelených dávkach, 3 dávky počas dňa. Keď sa parametre pečeňových funkcií zlepšia, celkovú dennú dávku možno podávať raz denne večer.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hmotnosť**  **(kg)** | **Denná dávka**  **(mg/kg)** | **Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety** | | | |
| **Prvé 3 mesiace** | | | **Následne** |
| **Ráno** | **Poludnie** | **Večer** | **Večer**  **(jedenkrát**  **denne)** |
| **47 – 62** | **12 – 16** | ½ | ½ | ½ | 1 a ½ |
| **63 – 78** | **13 – 16** | ½ | ½ | 1 | 2 |
| **79 – 93** | **13 – 16** | ½ | 1 | 1 | 2 a ½ |
| **94 – 109** | **14 - 16** | 1 | 1 | 1 | 3 |
| **nad 110** |  | 1 | 1 | 1 a ½ | 3 a ½ |

Filmom obalené tablety sa užívajú celé, nerozhryznuté spolu s tekutinou. Liek treba užívať pravidelne.

V prípade primárnej biliárnej cirhózy nie je užívanie Ursofalku 500 mg filmom obalených tabliet časovo ohraničené.

U pacientov s primárnou biliárnou cirhózou sa môžu v  zriedkavých prípadoch klinické symptómy liečby zhoršiť napr. môže sa zintenzívniť svrbenie. V takýchto prípadoch sa v liečbe pokračuje s nižšou dennou dávkou , s polovicou filmom obalenej tablety Ursofalku 500 mg filmom obalené tablety alebo 1 kapsulou Ursofalku kapsuly (1 kapsula obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej) denne. Potom sa dávka postupne zvyšuje (denná dávka sa zvyšuje o ½ filmom obalenej tablety týždenne alebo o1 kapsulu týždenne), až kým sa opäť nedosiahne uvedená dávka podľa dávkovacej schémy.

Pediatrická populácia

Deti s cystickou fibrózou vo veku od 6 rokov do 18 rokov:

20mg/kg/deň v 2 – 3 rozdelených dávkach. Ak je to potrebné, možno dávku zvýšiť na 30mg/kg/deň.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hmotnosť**  **(kg)** | **Denná dávka**  **(mg/kg)** | **Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety** | | |
| **Ráno** | **Poludnie** | **Večer** |
| **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 |
| **>110** |  | 1½ | 2 | 2 |

**4.3 Kontraindikácie**

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety sa nesmie používať u pacientov s:

- precitlivenosťou na žlčové kyseliny, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- akútnym zápalom žlčníka a žlčových ciest

- obštrukciou žlčových ciest (obštrukcii choledochu a cystiku)

- častými záchvatmi žlčníkovej koliky

- rádiologicky nepriehľadnými kalcifikovanými žlčníkovými kameňmi

- narušenou kontraktilitou žlčníka

Pediatrická populácia

Neúspešná chirurgická liečba (portoenterostómia) alebo bez znovuobnovenia prietoku žlče u detí s biliárnou atréziou.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety sa má podávať len pod dohľadom lekára.

Ošetrujúci lekár má kontrolovať funkčné parametre pečene ;AST (SGOT), ALT (SGPT) a GMT počas prvých 3 mesiacov liečby každé 4 týždne, potom každé 3 mesiace.

Okrem poskytnutia identifikácie pacientov reagujúcich a nereagujúcich na liečbu v skupine

pacientov, ktorí sa liečia na primárnu biliárnu cirhózu môže táto kontrola umožniť aj skorú detekciu

možného zhoršenia funkcie pečene, najmä u pacientov s pokročilým štádiom primárnej biliárnej

cirhózy.

*V prípade rozpúšťania cholesterolových žlčových kameňov:*

Na posúdenie účinkov liečby a prípadné včasné odhalenie kalcifikácie žlčových kameňov je potrebné, v závislosti od veľkosti kameňov, 6 až 10 mesiacov po začatí liečby urobiť RTG vyšetrenie žlčníka (perorálna cholecystografia) alebo ultrazvukové vyšetrenie. Snímky sa majú urobiť postojačky a tiež poležiačky.

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety sa nemajú používať, ak žlčník nemožno röntgenologicky zobraziť, ak sú žlčové kamene kalcifikované, ak je narušená kontraktilita žlčníka alebo pri častých záchvatoch biliárnej koliky.

Pacientky užívajúce Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety na rozpúšťanie žlčových kameňov musia používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu, pretože hormonálne perorálne kontraceptíva môžu zvyšovať biliárnu litiázu (pozri časť 4.5 a 4.6).

*Ak sa používa na liečbu pokročilého štádia primárnej biliárnej cirhózy:*

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovala dekompenzácia pečeňovej cirhózy, ktorá po ukončení

liečby čiastočne ustúpila.

V zriedkavých prípadoch u pacientov s PBC sa môžu klinické príznaky zhoršiť po začatí liečby, napríklad sa môže zintenzívniť svrbenie. V takomto prípade má byť dávka Ursofaku 500 mg filmom obalené tablety znížená na polovicu tablety denne a postupne zvyšovaná na dávku, ako je popísané v časti 4.2.

Ak sa vyskytne hnačka, dávka sa musí znížiť a v prípadoch pretrvávajúcej hnačky sa má liečba

ukončiť.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety sa nemajú podávať súbežne s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý a/alebo smektid (oxid hlinitý), pretože tieto liečivá viažu ursodeoxycholovú kyselinu v čreve, a tým zabraňujú jej vstrebávaniu a účinnosti. Ak je potrebné podávať liek, ktorý obsahuje niektoré z týchto liečiv, musí sa užiť minimálne

2 hodiny pred alebo po podaní Ursofalku 500 mg filmom obalených tabliet.

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety môžu ovplyvňovať vstrebávanie cyklosporínu z čreva. Lekár má preto u pacientov, ktorí užívajú cyklosporín, skontrolovať jeho koncentráciu v krvi a ak je potrebné upraviť dávku cyklosporínu.

V ojedinelých prípadoch môže Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

V klinických štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch, bolo zistené mierne zvýšenie plazmatickcých hladín rosuvastatínu pri súbežnom užívaní kyseliny ursodeoxycholovej (500 mg / deň) a rosuvastatínu (20 mg/ deň). Klinický význam takejto interakcie v prípade iných statínov nie je známy.

Potvrdilo sa, že kyselina ursodeoxycholová znižuje maximálne plazmatické koncentrácie (Cmax)

a plochu pod krivkou (AUC) antagonistu kalciového kanála nitrendipínu u zdravých dobrovoľníkov.

Odporúča sa dôsledné monitorovanie výsledkov súbežného užívania nitrendipínu a kyseliny

ursodeoxycholovej. Môže byť potrebné zvýšiť dávku nitrendipínu. Hlásila sa aj interakcia so

zníženým terapeutickým účinkom dapsónu.

Tieto pozorovania spolu s *in vitro* nálezmi môžu naznačovať možnosť, že kyselina

ursodeoxycholová indukuje enzýmy cytochrómu P450 3A. Avšak takáto indukcia nebola

pozorovaná v štúdii zameranej na interakciu s budezonidom, ktorý je známy substrát cytochrómu P450

3A ursodeoxycholová

Estrogénne hormóny a liečivá znižujúce hladinu cholesterolu v krvi, ako je klofibrát, zvýšujú

sekréciu pečeňového cholesterolu a môžu z toho dôvodu stimulovať biliárnu litiázu, čo je opačný účinok, než má kyselina ursodeoxycholová používaná na rozpúšťanie žlčových kameňov.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití kyseliny ursodeoxycholovej u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu v skorých štádiách gravidity (pozri časť 5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti).

O užívaní Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety počas gravidity, sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

Pred začatím liečby sa musí vylúčiť prípadná gravidita.

Laktácia

Na základe niekoľkých zdokumentovaných prípadov žien, ktoré počas dojčenia užívali kyselinu ursodeoxycholovú sa ukázalo, že hladna UDCA je v materskom mlieku veľmi nízka a pravdepodobne sa nevyskytnú žiadne vedľajšie reakcie u dojčených detí.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv kyseliny ursodeoxycholovej na fertilitu (pozri časť 5.3). Údaje o vplyve kyseliny ursodeoxycholovej na fertilitu ľudí nie sú k dispozícii.

Ženy v reprodukčnom veku možno liečiť, len ak súčasne používajú spoľahlivú antikoncepciu.

Odporúčajú sa nehormonálne kontraceptívne opatrenia alebo perorálne kontraceptíva s nízkou dávkou

estrogénu. U pacientiek užívajúcich Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety na rozpúšťanie žlčových kameňov sa má používať účinná nehormonálna antikoncepcia, pretože hormonálne perorálne kontraceptíva môžu zvyšovať biliárnu litiázu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Kyselina ursodeoxycholová nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Možné nežiaduce účinky lieku sú klasifikované podľa orgánového systému MedDRA. Frekvencia výskytu je definovaná podľa konvencií nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

*Poruchy gastrointestinálneho traktu*

V klinických skúšaniach sa počas liečby kyselinou ursodeoxycholovou udávali ako časté bledá stolica alebo hnačka.

Pri liečbe primárnej biliárnej cirhózy sa veľmi zriedkavo vyskytli silné bolesti na pravej hornej strane brucha.

*Poruchy pečene a žlčových ciest*

Počas liečby kyselinou ursodeoxycholovou sa veľmi zriedkavo môže vyskytnúť zvápenatenie žlčových kameňov.

Počas liečby pokročilých štádií primárnej biliárnej cirhózy sa vo veľmi zriedkavých prípadoch pozorovala dekompenzácia cirhózy pečene, ktorá čiastočne ustúpila po vysadení liečby.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Veľmi zriedkavo sa môže vyskytnúť urtikária.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Pri predávkovaní sa môžu vyskytnúť hnačky. Všeobecne nie sú pravdepodobné iné príznaky predávkovania, pretože zvyšovanie dávky kyseliny ursodeoxycholovej znižuje absorpciu, a preto sa  viac vylúči stolicou.

Nie sú potrebné žiadne proti opatrenia a následky hnačky sa majú liečiť symptomaticky náhradou tekutín a elektrolytov.

Ďalšie informácie

*Upozornenie pre osobitné skupiny pacientov*

Dlhodobá liečba kyselinou ursodeoxycholovou vysokými dávkami (28-30 mg/kg/deň) u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (použitie mimo schválených indikácií) je spojená s vyšším výskytom závažných nežiaducich účinkov.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na žlčové cesty a pečeň, Lieky obsahujúce žlčové kyseliny.

ATC-kód: A05AA02

Fyziologicky sa ursodeoxycholová kyselina vyskytuje v malých množstvách v ľudskej žlči.

Po perorálnom podaní redukuje saturáciu žlče cholesterolom znižovaním absorpcie cholesterolu v čreve a znižovaním sekrécie cholesterolu do žlče. K postupnému rozpusteniu cholesterolových žlčových kameňov dochádza pravdepodobne disperziou cholesterolu a vytváraním tekutých kryštálov.

Podľa posledných poznatkov účinok ursodeoxycholovej kyseliny pri cholestáze a ochoreniach pečene spočíva pravdepodobne v relatívnej výmene lipofilných, detergentom podobných toxických žlčových kyselín za hydrofilnú, cytoprotektívnu, netoxickú ursodeoxycholovú kyselinu a v imunoregulačných procesoch.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s liečbou kyselinou ursodeoxycholovou sú v prípade hepatobiliarnych porúch u

pediatrických pacientov s cystickou fibrózou dostupné z klinických skúšaní trvajúcich až 10 rokov a

dlhšie. Je dokázané, že liečba kyselinou ursodeoxycholovou znižuje proliferáciu žlčovodov, zastavuje

progresiu histologicky dokázaného poškodenia a dokonca dokáže zvrátiť hepatobiliárne zmeny, ak sa

podáva vo včasnom štádiu hepatobiliarnej poruchy spojenej s cystickou fibrózou. Aby bola liečba čo

najúčinnejšia, je potrebné začať s liečbou kyselinou ursodeoxycholovou, akonáhle je stanovená

diagnóza hepatobiliarnej poruchy spojenej s cystickou fibrózou.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa ursodeoxycholová kyselina absorbuje v jejune a hornom ileu pasívnym transportom, v terminálnom ileu aktívnym transportom. Absorpcia je vo všeobecnosti 60-80 %. Po absorpcii v čreve sa žlčová kyselina takmer úplne konjuguje v pečeni s aminokyselinami glycínom a taurínom a potom sa vylučuje žlčou. Klírens po prvom prechode pečeňou dosahuje až 60 %.

Distribúcia

Hydrofilná kyselina ursodeoxycholová sa hromadí v žlči v závislosti od dennej dávky, prebiehajúceho ochorenia alebo  od stavu pečene. Súčasne dochádza k relatívnemu poklesu iných viac lipofilnejších žlčových kyselín.

Eliminácia

V čreve sa kyselina ursodeoxycholová odbúrava bakteriálne na 7-keto-litocholovú a litocholovú kyselinu. Litocholová kyselina je hepatotoxická a u viacerých zvieracích druhov vyvoláva poškodenie parenchýmu pečene. U  ľudí sa absobuje len v malých množstvách, toto absorbované množstvo sa detoxikuje sulfatáciou v pečeni a následne sa vylučuje žlčou a nakoniec stolicou.

Biologický polčas ursodeoxychycholovej kyseliny je 3,5 - 5,8 dní.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

a) Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity na zvieratách neodhalili toxické poškodenia.

b) Chronická toxicita

Štúdie subchronickej toxicity u opíc dokázali v skupinách s vysokým dávkovaním hepatotoxické účinky, vrátane funkčných zmien (napr. zmeny pečeňových enzýmov) a morfologické zmeny, ako je hyperplázia žlčovodov, portálne zápalové infiltráty a hepatocelulárna nekróza. Tieto toxické účinky sú najpravdepodobnejšie spôsobené kyselinou litocholovou, metabolitom kyseliny ursodeoxycholovej, ktorá na rozdiel od ľudí u opíc nie je detoxikovaná. Klinické skúsenosti potvrdili, že popísané hepatotoxické účinky nemajú u ľudí zjavný význam.

c) Kancerogénny a mutagénny potenciál

V dlhodobých pokusoch na potkanoch a myšiach sa neodhalili žiadne dôkazy svedčiace o kancerogénnom účinku ursodeoxycholovej kyseliny.

Genetické toxikologické testy in vitro a in vivo s kyselinou ursodeoxycholovou boli negatívne.

Testy s kyselinou ursodeoxycholovou neodhalili žiadne dôkazy svedčiace o mutagénnych účinkoch.

d) Reprodukčná toxicita

V pokusoch na potkanoch sa po dávke 2000 mg/kg vyskytli vývojové chyby chvosta. U králikov sa nezistili žiadne teratogénne účinky, hoci sa pozorovali embryotoxické účinky (od dávky 100 mg/kg telesnej hmotnosti) . Ursodeoxycholová kyselina neovplyvnila fertilitu potkanov a nespôsobila poškodenie počas perinatálneho a postnatálneho vývoja potomstva u potkanov.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Magnéziumstearát

Polysorbat 80

Povidón 25

Mikrokryštalická celulóza

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Krospovidón

Mastenec

Hypromelóza

Makrogol 6000

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/Al -blistre, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľov.

Veľkosti balenia:

50 filmom obalených tabliet.

100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

43/0317/10-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19.mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2016