

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

URSOSAN 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg kyseliny ursodeoxycholovej (ursodeoxycholic acid, UDCA).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Takmer biele, okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a priemerom 12 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na rozpustenie cholesterolových žľových kameňov v žlčníku. Žľové kamene sa nesmú na röntgenových snímkach zobrazovať ako tiene a nesmú mať v priemere viac ako 15 mm. Napriek žľovému kameňom musí byť žlčník funkčný.

Na symptomatickú liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC), za predpokladu neprítomnosti dekompenzovanej cirhózy pečene.

Pediatrická populácia

Hepatobiliárna porucha súvisiaca s cystickou fibrózou u detí vo veku od 6 rokov a mladších ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Neexistujú žiadne vekové obmedzenia pre užívanie URSOSANU. URSOSAN je vhodný pre pacientov s telesnou hmotnosťou 47 kg a viac. Pre pacientov, ktorých telesná hmotnosť je nižšia ako 47 kg alebo pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť tabletu URSOSANU sú k dispozícii iné liekové formy (suspenzia) obsahujúce kyselinu ursodeoxycholovú.

Pre rôzne indikácie sa odporúča nasledovná denná dávka:

Na rozpustenie cholesterolových žľových kameňov:

Približne 10 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kg telesnej hmotnosti zodpovedá:

do 50 kg	1 filmom obalená tableta
51–70 kg	1 ½ filmom obalených tabliet
71–90 kg	2 filmom obalené tablety
91–110 kg	2 ½ filmom obalených tabliet
viac ako 110 kg	3 filmom obalené tablety

Filmom obalené tablety sa majú užívať nerozžuté, večer pred spaním a majú sa zapíť tekutinou.

Tablety sa majú užívať pravidelne.

Čas potrebný na rozpustenie žľčových kameňov je vo všeobecnosti 6 až 24 mesiacov, v závislosti od veľkosti kameňa a zloženia. Ak nenastane zmenšenie veľkosti žľcových kameňov po 12 mesiacoch, v liečbe sa nemá pokračovať.

Účinnosť liečby sa má každých 6 mesiacov kontrolovať sonografickým alebo rádiografickým vyšetrením. Zároveň sa má počas kontrolných vyšetrení overiť, či medzičasom nenastala kalcifikácia žľcových kameňov. Ak sa tak stane, liečba sa má ukončiť.

Na symptomatickú liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC):

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje sa od 2 do 4 filmom obalených tablet (14 ± 2 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kg telesnej hmotnosti).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má URSOSAN užívať v rozdelených dávkach v priebehu dňa. Keď sa zlepšia hodnoty pečeňových funkcií, denná dávka sa môže užívať raz denne večer.

Telesná hmotnosť (kg)	URSOSAN 400 mg filmom obalené tablety			
	prvé 3 mesiace			následne
	ráno	poludnie	večer	večer (1 × denne)
47–50	½	½	½	1 ½
51–62	½	½	1	2
63–78	½	½	1 ½	2 ½
79–93	½	1	1 ½	3
94–109	1	1	1 ½	3 ½
viac ako 110	1	1	2	4

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť nerozžuté a zapiť tekutinou. Je potrebné venovať pozornosť tomu, aby sa zabezpečilo ich pravidelné užívanie.

Pri liečbe PBC sa URSOSAN môže užívať nepretržite.

Je možné, že na začiatku liečby sa u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou môžu klinické príznaky zhoršiť, napr. môže nastať zhoršenie svrbenia. V takom prípade sa má v liečbe pokračovať ½ filmom obalenej tablety URSOSANU denne a liečba má postupne pokračovať (zvyšovanie dennej dávky o ½ filmom obalenej tablety týždenne), až kým sa opäť nedosiahne dávka, ktorá bola naplánovaná v príslušnom pláne dávkovania.

Pediatrická populácia

Deti s cystickou fibrózou vo veku od 6 rokov a mladších ako 18 rokov:

20 mg/kg/deň v 2 – 3 samostatných dávkach, s ďalším zvyšovaním dávky na 30 mg/kg/deň, ak je to potrebné.

Telesná hmotnosť [kg]	Denná dávka (mg/kg TH)	URSOSAN 400 mg filmom obalené tablety		
		ráno	poludnie	večer
20–23	17–20	½	--	½
24–32	19–25	½	½	½
33–39	21–24	½	½	1
40–49	20–25	½	½	1 ½
50–59	20–24	½	1	1 ½
60–69	20–23	1	1	1 ½
70–79	20–23	1	1 ½	1 ½

80–89	20–23	1 ½	1 ½	1 ½
90–99	20–22	1 ½	1 ½	2
100–109	20–22	1 ½	2	2
>110	≤22	2	2	2

4.3 Kontraindikácie

URSOSAN sa nemá používať u pacientov s:

- precitlivosťou na žľčové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- akútnym zápalom žľčníka a žľčových ciest
- oklúziou žľčových ciest (oklúzia hlavného žľčovodu alebo vývodu žľčníka)
- častými epizódami žľčníkovej koliky
- kalkifikovanými žľčovými kameňmi, ktoré sú pri rádiologickom zobrazení nepriehľadné
- zhoršenou kontraktilitou žľčníka

Pediatrická populácia

- neúspešná portoenterostómia alebo neobnovenie správneho prietoku žľče u detí s biliárnou atréziou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

URSOSAN sa má užívať pod lekársym dohľadom.

Počas prvých troch mesiacov liečby má lekár každé 4 týždne sledovať parametre pečenevých funkcií AST (SGOT), ALT (SGPT) a γ -GT a následne každé 3 mesiace. Okrem toho, aby sa dalo zistiť, ktorí pacienti liečení z dôvodu primárnej biliárnej cholangitídy reagujú a ktorí nereagujú na liečbu, má toto sledovanie zároveň umožniť včasné odhalenie možného zhoršenia funkcie pečene, predovšetkým u pacientov s pokročilým štádiom primárnej biliárnej cholangitídy.

Pri použití na rozpustenie cholesterolových žľčových kameňov

Aby bolo možné vyhodnotiť terapeutický účinok a včas odhaliť akúkoľvek kalkifikáciu žľčových kameňov, má sa v závislosti od veľkosti kameňa uskutočniť vizualizácia žľčníka (perorálna cholecystografia) so zobrazením celkového pohľadu a oklúzie, ktoré sa majú urobiť postojácky a poležiačky (ultrazvukové vyšetrenie) 6 – 10 mesiacov od začiatku liečby.

URSOSAN sa nemá užívať, ak sa žľčník nedá röntgenologicky zobraziť, alebo v prípade kalkifikácie žľčových kameňov, narušenej kontraktility žľčníka alebo pri častých epizódach žľčníkovej koliky.

Pacientky, ktoré užívajú URSOSAN na rozpustenie žľčových kameňov, majú používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu, pretože hormonálne kontraceptíva môžu zvyšovať biliárnu litiázu (pozri časti 4.5 a 4.6).

Pri použití na liečbu pokročilého štádia primárnej biliárnej cholangitídy

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovala dekompenzácia cirhózy pečene, ktorá po ukončení liečby čiastočne ustúpila.

U pacientov s PBC sa v zriedkavých prípadoch môžu klinické príznaky na začiatku liečby zhoršiť, napr. môže sa zintenzívniť svrbenie. V takom prípade sa má dávka URSOSANU znížiť na ½ tablety URSOSANU 400 mg denne a potom sa má postupne opäť zvyšovať tak, ako je to popísané v časti 4.2.

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

URSOSAN obsahuje sodík (sodnú soľ karboxymetylškrobu A)

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

URSOSAN sa nemá podávať súbežne s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidami s obsahom hydroxidu hlinitého a/alebo smektitu (oxidu hlinitého), pretože tieto lieky viažu kyselinu urzodeoxycholovú v čreve a tým inhibujú jej absorpciu a účinnosť. Ak je potrebné podávať lieky s obsahom niektorého z týchto liečiv, musia sa užívať najmenej 2 hodiny pred alebo po užití URSOSANU.

URSOSAN môže ovplyvniť absorpciu cyklosporínu z čрева. Preto má lekár u pacientov, ktorí dostávajú liečbu cyklosporínom, kontrolovať koncentrácie tohto liečiva v krvi a podľa potreby sa má dávka cyklosporínu upraviť.

V ojedinelých prípadoch môže URSOSAN znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

V klinickej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov spôsobilo súbežné podávanie UDCA (500 mg/denne) a rosuvastatínu (20 mg/denne) mierne zvýšenie plazmatických koncentrácií rosuvastatínu. Klinický význam tejto interakcie je aj s ohľadom na iné statíny neznámy.

Preukázalo sa, že kyselina urzodeoxycholová znižuje u zdravých dobrovoľníkov maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) a plochu pod krivkou (AUC) antagonistu kalciového kanála nitrendipínu. Odporúča sa dôsledné sledovanie výsledkov súbežného podávania nitrendipínu a kyseliny urzodeoxycholovej. Môže byť potrebné zvýšiť dávku nitrendipínu. Hlásila sa aj interakcia so zníženým terapeutickým účinkom dapsónu. Tieto pozorovania spoločne so zisteniami *in vitro* môžu naznačovať možnosť, že kyselina urzodeoxycholová indukuje enzýmy cytochrómu P450 3A. Avšak indukcia sa nezistila v interakčnej štúdiu, ktorej dizajn bol dobre navrhnutý s budezonidom, o ktorom je známe, že je to substrát cytochrómu P450 3A.

Estrogény a látky, ktoré znižujú cholesterol v krvi, ako je klofibrát, zvyšujú sekréciu pečeneového cholesterolu, a preto môžu napomáhať biliárnej litiáze, čo je protichodný účinok kyseliny urzodeoxycholovej, ktorá sa používa na rozpúšťanie žlčových kameňov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití kyseliny urzodeoxycholovej u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu v ranej gestačnej fáze (pozri časť 5.3). URSOSAN sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné.

Ženy v reprodukčnom veku sa majú liečiť, len ak používajú spoľahlivú antikoncepciu: odporúčajú sa nehormonálne kontraceptíva alebo perorálne kontraceptíva s nízkym obsahom estrogénu. Avšak pacientky, ktoré užívajú URSOSAN na rozpustenie žlčových kameňov, majú používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu, pretože perorálne hormonálne kontraceptíva môžu zvyšovať biliárnu litiázu.

Pred začiatkom liečby sa musí vylúčiť možnosť gravidity.

Dojčenie

Podľa niekoľkých zaznamenaných prípadov dojčiacich žien sú koncentrácie kyseliny urzodeoxycholovej v mlieku veľmi nízke a je pravdepodobné, že sa nevyskytnú žiadne nežiaduce reakcie u dojčiat.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv kyseliny urzodeoxycholovej na fertilitu (pozri časť 5.3). Údaje o vplyve na fertilitu u ľudí po liečbe kyselinou urzodeoxycholovou nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov vychádza z nasledovných údajov o frekvencii ich výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: v klinických štúdiách bola pozorovaná riedka stolica alebo hnačka.

Veľmi zriedkavé: silná bolesť v pravej hornej časti brucha (u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou).

Poruchy pečene a žľových ciest

Veľmi zriedkavé: kalcifikácia žľových kameňov, dekompenzácia cirhózy pečene (u pacientov s pokročilým štádiom primárnej biliárnej cholangitídy), ktorá po ukončení liečby čiastočne ustúpila.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: 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 na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípadoch predávkovania sa môže vyskytnúť hnačka. Vo všeobecnosti nie sú ďalšie príznaky predávkovania pravdepodobné, pretože absorpcia kyseliny urzodeoxycholovej sa znižuje so zvyšujúcou sa dávkou, a preto sa viac vylúči stolicou.

Nie sú potrebné žiadne osobitné protipatrenia a následky hnačky sa majú liečiť symptomaticky obnovením rovnováhy tekutín a elektrolytov.

Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

Dlhodobá liečba vysokými dávkami UDCA (28 – 30 mg/kg/deň) u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (použitie mimo schválených indikácií) sa spájala s vyšším výskytom závažných nežiaducich účinkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na žľové cesty a pečeň; lieky obsahujúce žľové kyseliny, ATC kód: A05AA02

Kyselina urzodeoxycholová sa v malom množstve vyskytuje v žľči u ľudí.

Po perorálnom podaní navodzuje pokles saturácie cholesterolu žľčnikom prostredníctvom zablokovania vstrebávania cholesterolu v čreve a poklesom sekrécie cholesterolu do žľče. Postupná

dekompozícia cholesterolových žlčových kameňov nastáva pravdepodobne disperziou cholesterolu a tvorbou tekutých kryštálov.

Podľa súčasných poznatkov spočíva účinok kyseliny urzodeoxycholovej pri ochoreniach pečene a cholestáze v relatívnej výmene lipofilných, detergentom podobných toxických žlčových kyselín za hydrofilnú, cytoprotektívnu, netoxickú kyselinu urzodeoxycholovú, v zlepšení sekrečnej činnosti pečenevých buniek a imunoregulačných procesov.

Pediatrická populácia

Cystická fibróza

Z klinických hlásení sú dostupné dlhodobé, až 10 rokov a viac trvajúce skúsenosti s liečbou UDCA u pediatrických pacientov, ktorí trpia cystickou fibrózou súvisiacou s hepatobiliárnymi poruchami (CFAHD). Je dokázané, že liečba s UDCA môže znižovať proliferáciu žlčovodov, zastaviť progresiu histologicky dokázaného poškodenia a dokonca dokáže zvrátiť hepatobiliárne zmeny, ak sa podávajú vo včasnom štádiu CFAHD. Liečba s UDCA sa má začať čo najskôr od diagnostiky CFAHD za účelom optimalizovať účinnosť liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálne podaná kyselina urzodeoxycholová sa rýchlo absorbuje v jejunu a v hornom ileu pasívnym transportom a v terminálnom ileu aktívnym transportom. Miera absorpcie vo všeobecnosti dosahuje 60 – 80 %.

Distribúcia

Po absorpcii v čreve vstupuje kyselina urzodeoxycholová do portálneho obehu a následne je absorbovaná hepatocytmi.

Biotransformácia

Kyselina urzodeoxycholová sa v pečeni takmer úplne konjuguje s aminokyselinami glycínom a taurínom a potom sa vylučuje žľou. Klírens po prvom prechode pečňou dosahuje až 60 %.

V závislosti od dennej dávky a od základného ochorenia alebo od stavu pečene sa v žlči hromadí hydrofilnejšia kyselina urzodeoxycholová. Súčasne dochádza k relatívnemu poklesu iných lipofilnejších žlčových kyselín.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie kyseliny urzodeoxycholovej je stolica. V čreve dochádza k čiastočnej degradácii neabsorbovanej UDCA na 7-ketolitocholovú kyselinu a na litocholovú kyselinu pomocou baktérií. Litocholová kyselina je hepatotoxická a u viacerých živočíšnych druhov navodzuje poškodenie parenchýmu pečene. U ľudí sa absorbuje len vo veľmi malých množstvách. Toto množstvo sa detoxikuje sulfatáciou v pečeni, a potom sa opäť vylučuje žľou a následne stolicou.

Biologický polčas kyseliny urzodeoxycholovej je približne 3,5 až 5,8 dní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity na zvieratách nenaznačili žiadne toxické poškodenie.

Chronická toxicita

Štúdie subchronickej toxicity u opíc preukázali hepatotoxické účinky v skupinách, ktorým sa podávali vysoké dávky, vrátane funkčných zmien (napr. zmeny pečenevých enzýmov) a morfológických zmien, ako je proliferácia žlčovodu, portálne zápalové ložiská a hepatocelulárna nekróza. Tieto toxické účinky sa veľmi pravdepodobne pripisujú kyseline litocholovej, metabolitu kyseliny urzodeoxycholovej, ktorá u opíc, na rozdiel od ľudí, nie je detoxikovaná.

Klinické skúsenosti potvrdzujú, že popísané hepatotoxické účinky nemajú u ľudí zjavný význam.

Karcinogénny a mutagénny potenciál

Dlhodobé štúdie na myšiach a potkanoch neodhalili žiadne dôkazy o tom, že kyselina urzodeoxycholová má karcinogénny potenciál.

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

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na potkanoch sa vyskytla aplázia chvosta po podávaní dávky 2 000 mg kyseliny urzodeoxycholovej na kg telesnej hmotnosti. U králikov sa nezistili žiadne teratogénne účinky, hoci sa pozorovali embryotoxické účinky (od dávky 100 mg na kg telesnej hmotnosti). Kyselina urzodeoxycholová nemala žiadny vplyv na fertilitu potkanov a neovplyvnila perinatálny ani postnatálny vývoj ich potomkov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

- Kukuričný škrob
- Predželatinovaný kukuričný škrob
- Sodná soľ karboxymetylškrobu A
- Koloidný, bezvodý oxid kremičitý
- Stearát horečnatý

Obal tablety

- Hypromelóza 6
- Oxid titaničitý (E171)
- Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/ALU blister, papierová škatuľka.

Veľkosti balenia: 10, 20, 30, 50, 60, 90 alebo 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.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

PRO.MED.CS Praha a.s.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/00686-ZME

Telčská 377/1
Míchle, 140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

43/0230/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. september 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022