

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

URSOSAN FORTE 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje ako liečivo 500 mg kyseliny ursodeoxycholovej (UDCA).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Takmer biele, podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety s hlbokou deliacou ryhou na jednej strane a plytkou deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na rozpustenie cholesterolových žlčových kameňov v žlčníku. Žlčové kamene sa nesmú na röntgenových snímkach zobrazovať ako tieň a nesmú mať v priemere viac ako 15 mm. Napriek žlčovému(ým) kameňu(om) 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 6 rokov a mladších ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Neexistujú žiadne vekové obmedzenia pre užívanie URSOSANU FORTE. URSOSAN FORTE 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 FORTE sú k dispozícii iné liekové formy (suspenzie) obsahujúce kyselinu ursodeoxycholovú.

Pre rôzne indikácie sa odporúča nasledovná denná dávka:

Na rozpustenie cholesterolových žlčových kameňov

Približne 10 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kg telesnej hmotnosti zodpovedá:

až do 60 kg	1 filmom obalená tableta
61 až 80 kg	1 ½ filmom obalených tablet
81 až 100 kg	2 filmom obalené tablety
viac ako 100 kg	2 ½ filmom obalených tablet

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

Tablety sa majú užívať pravidelne.

Čas potrebný na rozpustenie žľových kameňov je vo všeobecnosti 6 až 24 mesiacov, v závislosti od veľkosti kameňa a zloženia. Ak nenastane zmenšenie veľkosti žľových 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 žľových 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 1 ½ do 3 ½ filmom obalených tablet (14 ± 2 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kg telesnej hmotnosti).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má URSOSAN FORTE 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 FORTE 500 mg filmom obalené tablety				
	prvé 3 mesiace				následne
	ráno	poludnie	večer	večer (1 × denne)	
47 – 62	½	½	½	1 ½	
63 – 78	½	½	1	2	
79 – 93	½	1	1	2 ½	
94 – 109	1	1	1	3	
viac ako 110	1	1	1 ½	3 ½	

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

Pri PBC sa URSOSAN FORTE 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 FORTE 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)	URSOSAN FORTE 500 mg filmom obalené tablety		
	ráno	poludnie	večer
20 – 29	½	-	½
30 – 39	½	½	½
40 – 49	½	½	1
50 – 59	½	1	1
60 – 69	1	1	1
70 – 79	1	1	1 ½
80 – 89	1	1 ½	1 ½

90 – 99	1½	1½	1½
100 – 109	1½	1½	2
viac ako 110	1½	2	2

4.3 Kontraindikácie

URSOSAN FORTE sa nemá používať u pacientov s:

- akútnym zápalom žlčníka a žlčových ciest
- oklúziou žlčových ciest (oklúzia hlavného žlčovodu alebo vývodu žlčníka)
- častými epizódami žlčníkovej koliky
- kalcifikovanými žlčovými kameňmi, ktoré sú pri rádiologickom snímkaní nepriehľadné
- zhoršenou kontraktilitou žlčníka
- precitlivosťou na žlčové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pediatrická populácia

- Neúspešná portoenterostómia alebo bez obnovy dobrého prietoku žlče u detí s biliárnou atréziou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

URSOSAN FORTE sa má užívať pod lekársnym dohľadom.

URSOSAN FORTE 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 FORTE sú k dispozícii iné liekové formy (suspenzia) obsahujúce kyselinu urzodeoxycholovú.

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 žlčových kameňov

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

URSOSAN FORTE sa nemá užívať, ak sa žlčník nedá röntgenologicky zobrazit', alebo v prípade kalcifikácie žlčových kameňov, narušenej kontraktility žlčníka alebo pri častých epizódach žlčníkovej koliky.

Pacientky, ktoré užívajú URSOSAN FORTE na rozpustenie žlčových 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 FORTE znížiť na

½ tablety URSOSANU FORTE 500 mg denne a potom sa má postupne opäť zvyšovať tak, ako sa je to 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

URSOSAN FORTE 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 FORTE.

URSOSAN FORTE 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 FORTE znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

V klinickej štúdii 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 štúdii, 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 FORTE 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 FORTE 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 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach a počas liečby kyselinou urzodeoxycholovou sú uvedené v tabuľke nižšie, podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: 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 ($< 1/10\,000$) alebo Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	riedka stolica alebo hnačka	silná bolesť v pravej hornej časti brucha počas liečby PBC	nevoľnosť, vracanie
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		kalcifikácia žlčových kameňov, dekompenzácia cirhózy pečene ¹	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		urtikária	pruritus

¹ Pozorovaná počas liečby pokročilých štádií PBC, ktorá čiastočne ustúpila po ukončení liečby.

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 protiopatrenia 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 nežiaducich udalostí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Po perorálnom podaní navodzuje pokles saturácie cholesterolu žľčníkom prostredníctvom zablokovania vstrebávania cholesterolu v čreve a poklesom sekrécie cholesterolu do žlče. Postupná dekompozícia cholesterolových žľčových 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 žľčových kyselín za hydrofilnú, cytoprotektívnu, netoxickú kyselinu urzodeoxycholovú, v zlepšení sekrécnej 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 žľčovodov, 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

Perorálne podaná kyselina urzodeoxycholová sa rýchlo absorbuje v jejune a v hornom ileu pasívnym transportom a v terminálnom ileu aktívnym transportom. Miera absorpcie vo všeobecnosti dosahuje 60 – 80 %. Po absorpcii sa žľčová kyselina v pečeni takmer úplne konjuguje s aminokyselinami glycínom a taurínom a potom sa vylučuje žľčou. Klírens po prvom prechode pečťou 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 žľčových kyselín.

V čreve dochádza k čiastočnej degradácii 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 žľčou 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 žľčovodu, 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 u myší a potkanov 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 u potkanov 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

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/ALU blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 50, 60, 90 alebo 100 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

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

43/0122/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júna 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026