SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. Názov lieku**

Ursofalk 250 mg kapsuly

**2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Jedna kapsula obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. Lieková forma**

Kapsula

Biele, nepriehľadné, tvrdé, želatínové kapsuly, veľkosť kapsúl 0, ktoré obsahujú biely stlačený prášok alebo granulát.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov v žlčníku. Žlčové kamene nesmú byť väčšie ako 15 mm, na röntgenovej snímke sa nesmú prejavovať tieňom a žlčník musí byť napriek žlčovým kameňom funkčný.

Liečba biliárnej refluxnej gastritídy.

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

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 250 mg kapsúl nie je stanovená veková hranica. Pre tých, ktorí nie sú schopní prehltnúť kapsuly, alebo vážia menej ako 47 kg, je Ursofalk dostupný vo forme Ursofalku 250 mg/5 ml suspenzie.

Pre rôzne indikácie sa odporúča nasledovná denná dávka:

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov:

Približne 10 mg/kg telesnej hmotnosti denne, čo zodpovedá:

do 60 kg 2 kapsuly

61 - 80 kg 3 kapsuly

81 - 100 kg 4 kapsuly

nad 100 kg 5 kapsúl

Kapsuly sa majú prehĺtať celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny 1-krát denne večer pred spaním.

Kapsuly 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.

Liečba biliárnej refluxnej gastritídy

1 kapsulu Ursofalku kapsuly denne večer pred spaním prehltnúť celú a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

Na liečbu biliárnej refluxnej gastritídy sa Ursofalk 250 mg kapsuly užíva spravidla 10-14 dní. Všeobecne závisí trvanie liečby od priebehu ochorenia. O dĺžke liečby rozhoduje v jednotlivých prípadoch ošetrujúci lekár.

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cirhózy (PBC)

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje sa medzi 3 až 7 kapsulami (14 ± 2 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kilogram telesnej hmotnosti).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má Ursofalk 250 mg kapsuly užívať v rozdelených dávkach, 3 dávky počas dňa. Keď sa parametre pečeňových funkcií zlepšia, celkovú dennú dávku možno podávať raz denne večer.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Telesná  hmotnosť  (kg) | Denná dávka  (mg/kg) | Ursofalk 250 mg kapsuly | | | | |
| Prvé 3 mesiace | | | | Následne |
| Ráno | Na poludnie | Večer | | Večer  (jedenkrát  denne) |
| 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 |

Kapsuly sa užívajú celé a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Kapsuly sa musia užívať pravidelne.

V prípade primárnej biliárnej cirhózy nie je užívanie Ursofalku 250 mg kapsúl časovo ohraničené.

U pacientov s primárnou biliárnou cirhózou sa môžu v zriedkavých prípadoch  klinické symptómy na začiatku liečby zhoršiť, napr. môže sa zintenzívniť svrbenie. V takýchto prípadoch sa v liečbe pokračuje s 1 kapsulou Ursofalku kapsuly denne a potom sa dávka postupne zvyšuje (denná dávka sa zvyšuje týždenne o 1 kapsulu), až kým sa opäť nedosiahne uvedená dávka podľa požadovanej 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.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Telesná  hmotnosť  (kg) | Denná dávka  (mg/kg) | Ursofalk 250 mg kapsuly | | |
| Ráno | Poludnie | Večer |
| **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 |
| **>110** |  | 3 | 4 | 4 |

**4.3. Kontraindikácie**

Ursofalk 250 mg kapsuly sa nesmú používať u pacientov s:

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

- akútnym zápalom žlčníka alebo žlčových ciest

- obštrukciou žlčových ciest (obštrukcia 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 250 mg kapsuly sa majú 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 odpovedajúcich a neodpovedajúcich 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 250 mg kapsuly 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 250 mg kapsuly 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 znížená na jednu kapsulu Ursofalku 250 mg kapsuly 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 250 mg kapsuly sa nemajú podávať súčasne s cholestyramínom, kolestipolom, alebo antacidami,ktoré obsahujú hydroxid hlinitý, alebo smektid (oxid hlinitý), pretože tieto lieky 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 250 mg kapsúl.

Ursofalk 250 mg kapsuly môžu ovplyvňovať vstrebávanie cyklosporínu z čreva. Lekár má preto u pacientov, ktorí užívajú cyklosporín, skontrolovať jeho koncentráciu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávku cyklosporínu.

V ojedinelých prípadoch môže Ursofalk 250 mg kapsuly 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 .

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 kyseliny ursodeoxycholovej používanej 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. ).

O užívaní Ursofalk 250 mg kapsuly 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 ursodeoxychololovú sa ukázalo, že hladina UDCA je v materskom mlieku veľmi nízka a pravdepodobne sa nevyskytnú žiadne nežiaduce 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 pacientok užívajúcich Ursofalk 250 mg kapsuly na rozpúšťanie žlčových kameňov sa má používať účinná nehormonálna antikoncepcia, pretože hormonálne perorálne kontraceptíva môžu zvyšovať biliárnu litiázu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové 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 (≥ /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 protiopatrenia 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 kyselina ursodeoxycholová 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 kyselina ursodeoxycholová absorbuje v jejune a hornom ileu pasívnym transportom, v terminálnom ileu aktívnym transportom. Pomer absorpcie 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

Hydrofilnejšia kyselina ursodeoxycholová sa hromadí v žlči v závislosti od dennej dávky, prebiehajúceho ochorenia, alebo od stavu pečene. Súčasne dochádza k relatívnemu poklesu iných, 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 živočíšnych druhov vyvoláva poškodenie parenchýmu pečene. U ľudí sa absorbuje len v malých množstvách, toto absorbované množstvo sa detoxikuje sulfatáciou v pečeni a následne sa vylučuje žlčou a nakoniec stolicou.

Biologický polčas ursodeoxycholovej 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). Kyselina ursodeoxycholová neovplyvnila fertilitu potkanov a nespôsobila poškodenie počas perinatálneho a postnatálneho vývoja potomstva u potkanov.

**6. Farmaceutické informácie**

**6.1. Zoznam pomocných látok**

*Jadro kapuly:*

Kukuričný škrob

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Magnéziumstearát

*Obal kapsuly:*

Želatína

Oxid titaničitý

Nátriumlaurylsulfát

Čistená voda

**6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3. Čas použiteľnosti**

5 rokov

**6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5. Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Al -blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 50 alebo 100 tvrdých kapsúl.

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**

43/0397/92-S

**9. Dátum prvej registrácie/ predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie: 24. júla 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. februára 2003

**10. Dátum revízie textu**

04/2015