

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 cholangitídy, 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 zapíť dostatočným množstvom tekutiny 1-krát denne večer pred spaním. Kapsuly sa musia užívať pravidelne.

Rozpustenie žlčkových kameňov trvá zvyčajne 6 až 24 mesiacov. Ak nedôjde k zmenšeniu žlčkových 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 zväpneniu kameňov. V takom prípade sa musí liečba ukončiť.

Liečba biliárnej refluxnej gastritídy

1 kapsulu Ursofalku kapsuly denne večer pred spaním prehltnúť celú a zapíť 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 ošetrojúci lekár.

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cholangitídy (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 cholangitídy nie je užívanie Ursofalku 250 mg kapsúl časovo ohraničené.

U pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou 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:

- precitlivosťou na žľčové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- akútnym zápalom žľčníka alebo žľčových ciest
- obštrukciou žľčových ciest (obštrukcia choledochu a cystiku)
- častými záchvatmi žľčníkovej koliky
- rádiologicky nepriehľadnými kalcifikovanými žľčníkovými kameňmi
- narušenou kontraktilitou žľčníka

Pediatrická populácia

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

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ursofalk 250 mg kapsuly sa majú podávať len pod dohľadom lekára.

Ošetrojúci 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 cholangitídu môže táto kontrola umožniť aj skorú detekciu možného zhoršenia funkcie pečene, najmä u pacientov s pokročilým štádiom primárnej biliárnej cholangitídy.

V prípade rozpúšťania cholesterolových žľčových kameňov:

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

Ursofalk 250 mg kapsuly sa nemajú používať, ak žľčník nemožno röntgenologicky zobrazit', ak sú žľčové kamene kalcifikované, ak je narušená kontraktilita žľčníka alebo pri častých záchvatoch biliárnej koliky.

Pacientky užívajúce Ursofalk 250 mg kapsuly na rozpúšťanie žľčových 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 cholangitídy:

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovala dekompenzácia pečenej 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 čрева. 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 plazmatických 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 (C_{max}) 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 štúdií zameranej na interakciu s budezonidom, ktorý je známy substrát cytochrómu P450 3A.

Estrogénne hormóny a liečivá znižujúce hladinu cholesterolu v krvi, ako je klofibrát, zvyšujú sekréciu pečeneového 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.

Dojčenie

Na základe niekoľkých zdokumentovaných prípadov žien, ktoré počas dojčenia užívali kyselinu ursodeoxycholovú 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 pacientiek 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 Ovplynvenie 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

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach a počas liečby Ursofalk 250 mg kapsulami 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 ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Mäkká stolica alebo hnačka	Silná bolesť pravého horného brucha počas liečby PBC	Nevôľnosť, 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 Pozorované počas terapie pokročilých štádií PBC a ktoré čiastočne ustúpili po vysadení 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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

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 žľčové cesty a pečeň. Lieky obsahujúce žľčové kyseliny.
ATC-kód: A05AA02

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

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

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

Pediatrická populácia

Skúsenosti s liečbou kyselinou ursodeoxycholovou sú v prípade hepatobiliárnych 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 žľčovodov, zastavuje progresiu histologicky dokázaného poškodenia a dokonca dokáže zvrátiť hepatobiliárne zmeny, ak sa podáva vo včasnom štádiu hepatobiliárnej poruchy spojennej s cystickou fibrózou. Aby bola liečba čo najúčinnnejšia, je potrebné začať s liečbou kyselinou ursodeoxycholovou, akonáhle je stanovená diagnóza hepatobiliárnej poruchy spojennej 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 žľčová kyselina takmer úplne konjuguje v pečeni s aminokyselinami glycínom a taurínom a potom sa vylučuje žľčou. Klírens po prvom prechode pečeňou dosahuje až 60 %.

Distribúcia

Hydrofilnejšia kyselina ursodeoxycholová sa hromadí v žľči v závislosti od dennej dávky, prebiehajúceho ochorenia, alebo od stavu pečene. Súčasne dochádza k relatívnemu poklesu iných, lipofilnejších žľčových 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 žľčou a nakoniec stolicou. Biologický polčas ursodeoxychovej 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 pečenevých enzýmov) a morfológické zmeny, ako je hyperplázia žlčových, portálne zápalové infiltráty a hepatocelulárna nekróza. Tieto toxické účinky sú najpravdepodobnejšie spôsobené kyselinou litcholovou, 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 svedčiacie 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 svedčiacie 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 kapsuly:

Kukurličný škrob

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Stearát horečnatý

Obal kapsuly:

Želatína

Oxid titaničitý

Laurylsíran sodný

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

06/2025