

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: kyselina ursodeoxycholová

5 ml (= 1 dávkovací pohárik) Ursofalku 250 mg/ 5 ml suspenzie obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej.

Pomocné látky so známym účinkom:

5 ml suspenzie Ursofalk obsahuje 7,5 mg kyseliny benzoovej, 50 mg propylénglykolu a 11 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela homogénna perorálna suspenzia s malými vzduchovými bublinkami a citrónovou arómou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cholangitídy (PBC), pokiaľ nie je dekompenzovaná.

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 1 mesiaca do 18 rokov.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na užívanie Ursofalku 250 mg/5 ml suspenzie nie je stanovená veková hranica.

Pre rôzne indikácie sa odporúča nasledovná denná dávka:

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov:

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

Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovacie poháriky*	Ekvivalent v ml
5 až 7	$\frac{1}{4}$	1,25
8 až 12	$\frac{1}{2}$	2,50
13 až 18	$\frac{3}{4}$ (= $\frac{1}{4}$ + $\frac{1}{2}$)	3,75
19 až 25	1	5,00
26 až 35	$1\frac{1}{2}$	7,50
36 až 50	2	10,00
51 až 65	$2\frac{1}{2}$	12,50
66 až 80	3	15,00
81 až 100	4	20,00
nad 100	5	25,00

*1 dávkovací pohárik (zodpovedá 5 ml perorálnej suspenzie) obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej.

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia sa má užívať 1-krát denne, večer pred spaním. Perorálna suspenzia sa musí 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 nasledujúcich vyšetreniach sa má okrem iného sledovať, či nedošlo k zväpenataniu kameňov. V takom prípade sa musí liečba ukončiť.

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cholangitídy (PBC):

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a je približne 14 ± 2 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kilogram telesnej hmotnosti.

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia užívať v rozdelených dávkach, 3 dávky počas dňa. Keď sa parametre pečeneových funkcií zlepšia, celkovú dennú dávku možno podávať raz denne večer.

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Dávkovacie poháriky* Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia			
		Prvé 3 mesiace			Následne
		Ráno	Na poludnie	Večer	Večer (jedenkrát denne)
8 – 11	12 - 16	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$
12 – 15	12 – 16	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
16 – 19	13 – 16	$\frac{1}{2}$	-	$\frac{1}{2}$	1

20 – 23	13 – 15	¼	½	½	1¼
24 – 27	13 – 16	½	½	½	1½
28 – 31	14 – 16	¼	½	1	1¾
32 – 39	12 – 16	½	½	1	2
40 – 47	13 – 16	½	1	1	2½
48 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 80	12 – 16	1	1	2	4
81 – 95	13 – 16	1	2	2	5
96 – 115	13 – 16	2	2	2	6
nad 115		2	2	3	7

*1 dávkovací pohárik (zodpovedá 5 ml perorálnej suspenzie) obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej.

Prepočítavacia tabuľka:

	<u>Perorálna suspenzia</u>	<u>Kyselina ursodeoxycholová</u>
1 dávkovací pohárik	=5 ml	=250 mg
¾ dávkovacieho pohárika	=3,75 ml	=187,5 mg
½ dávkovacieho pohárika	=2,5 ml	=125 mg
¼ dávkovacieho pohárika	=1,25 ml	=62,5 mg

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia sa má užívať podľa vyššie uvedeného dávkovacieho režimu. Perorálna suspenzia sa musí užívať pravidelne.

V prípade primárnej biliárnej cholangitídy nie je užívanie Ursofalku 250 mg/5 ml suspenzie časovo ohraničené.

U pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou (PBC) sa môžu v zriedkavých prípadoch klinické symptómy na začiatku liečby zhoršiť, napr. môže sa zintenzívniť svrbenie. V takýchto prípadoch sa v liečbe pokračuje s nižšou dennou dávkou Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia a potom sa dávka postupne zvyšuje (denná dávka sa zvyšuje týždenne), až kým sa opäť nedosiahne uvedená dávka podľa požadovanej dávkovacej schémy.

Pediatrická populácia

Deti s cystickou fibrózou vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov

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

Veľmi zriedkavo sú postihnuté deti s menšou hmotnosťou ako 10 kg. V takomto prípade sa má použiť komerčne dostupná jednorazová injekčná striekačka.

V písomnej informácii pre používateľa je uvedená nasledovná informácia:

Deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg sa musia jednotlivé dávky podávať pomocou jednorazovej injekčnej striekačky, pretože dávkovacím pohárikom nie je možné dávkovať objem nižší ako 1,25 ml.

Použite jednorazovú injekčnú striekačku s objemom 2 ml s delením po 0,1 ml.

Poznámka: jednorazová injekčná striekačka nie je súčasťou balenia, ale môžete si ju kúpiť v lekární.

Podanie potrebnej dávky pomocou injekčnej striekačky:

1. Pred otvorením fľašku dobre pretrepte.

2. Nalejte malé množstvo suspenzie do priloženého poháríka.
3. Natiahnite do injekčnej striekačky trošku viac zo suspenzie, ako je potrebné množstvo dávky.
4. Uchopte injekčnú striekačku medzi prsty a prstami druhej ruky ju poklepte, aby ste odstránili vzduchové bubliny v suspenzii.
5. Overte, či je v injekčnej striekačke potrebný objem suspenzie. Ak nie je, tak ho upravte nabitím z poháríka alebo vypustením suspenzie zo striekačky do poháríka.
6. Opatrne nakvapkajte celý objem striekačky do úst dieťaťa.

Nenaberajte suspenziu do striekačky priamo z fľašky. Nenaliievajte nepoužitú suspenziu späť do fľašky z injekčnej striekačky alebo z poháríka.

Telesná hmotnosť menej ako 10 kg:

Dávkovanie je 20 mg kyseliny ursodeoxycholovej /kg/deň

Dávkovacia pomôcka: jednorázová injekčná striekačka

Telesná hmotnosť (kg)	Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia (ml)	
	Ráno	Večer
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Telesná hmotnosť viac ako 10 kg:

Dávkovanie je 20-25 mg kyseliny ursodeoxycholovej /kg/deň

Dávkovacia pomôcka: dávkovací pohárik

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Dávkovacie poháriky* Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia	
		Ráno	Večer
11 – 12	21-23	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
13 – 15	21-24	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$
16 – 18	21-23	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$
19 – 21	21-23	$\frac{3}{4}$	1
22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	$1\frac{1}{4}$
27 – 29	22-23	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{4}$
30 – 32	21-23	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$
33 – 35	21-23	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$

36 – 38	21-23	1½	1¾
39 – 41	21-22	1¾	1¾
42 – 47	20-22	1¾	2
48 – 56	20-23	2¼	2¼
57 – 68	20-24	2¾	2¾
69 – 81	20-24	3¼	3¼
82 – 100	20-24	4	4
>100		4½	4½

* Prepočítavacia tabuľka:

	Perorálna suspenzia	Kyselina ursodeoxycholová
1 dávkovací pohárik	=5 ml	=250 mg
¾ dávkovacieho pohárika	=3,75 ml	=187,5 mg
½ dávkovacieho pohárika	=2,5 ml	=125 mg
¼ dávkovacieho pohárika	=1,25 ml	=62,5 mg

4.3. Kontraindikácie

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia sa nesmie používať u pacientov:

- s precitlivosťou na žľové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- s akútnym zápalom žľníka alebo žľových ciest
- s obštrukciou žľových ciest (obštrukcia choledochu a cystiku)
- s častými záchvatmi žľníkovej koliky
- s rádiologicky nepriehľadnými kalcifikovanými žľníkovými kameňmi
- s narušenou kontraktilitou žľníka

Pediatrická populácia

Neúspešná chirurgická liečba (portoenterostómia) alebo bez znovuoobnovenia prietoku žľe u detí s biliárnou atréziou.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia sa má podávať len pod dohľadom lekára.

Ošetrojúci lekár má kontrolovať funkčné parametre pečene AST, ALT 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.

Pri použití na rozpúšťanie cholesterolových žľových kameňov:

Na posúdenie účinkov liečby a prípadné včasné odhalenie kalcifikácie žľových 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 postojáčky a tiež poležiačky.

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia sa nemá 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/5 ml suspenziu 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 cholangitídy:

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovala dekompenzácia pečenej cirrózy, ktorá po ukončení liečby čiastočne ustúpila.

V zriedkavých prípadoch u pacientov s PBC sa môžu klinické príznaky zhoršiť po začatí liečby, napríklad sa môže zvýšiť svrbenie. V takomto prípade má byť dávka Ursofalku 250 mg/5 ml suspenzie znížená na 1 dávkovací pohárik (zodpovedá 5 ml perorálnej suspenzie) 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.

Tento liek obsahuje 7,5 mg kyseliny benzoovej v každých 5 ml suspenzie. Kyselina benzoová môže zhoršiť novorodeneckú žltáčku.

Tento liek obsahuje 50 mg propylénglykolu v každých 5 ml suspenzie. U novorodencov môže vyvolať závažné nežiaduce účinky.

Tento liek obsahuje 11 mg sodíka na 5 ml suspenzie, čo zodpovedá 0,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5. Liekové a iné interakcie

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia sa nemá podávať súbežne s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý, alebo smektid (oxid hlinitý), pretože tieto lieky viažu kyselinu ursodeoxycholovú 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/5 ml suspenzie.

Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia môže ovplyvňovať vstrebávanie cyklosporínu z čрева. 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 250 mg/5 ml suspenzia znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

V klinických štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch, bolo zistené mierne zvýšenie plazmatických hladín rosuvastatínu pri súbežnom užívaní kyseliny ursodeoxychovej (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 ursodeoxychovej. 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 budenozidom, ktorý je známy substrát cytochrómu P450 3A.

Estrogénové hormóny a liečivá znižujúce hladinu cholesterolu v krvi, ako je klobibrát, zvyšujú sekréciu pečeneového cholesterolu a môžu z toho dôvodu stimulovať biliárnu litiázu, čo je opačný účinok kyseliny ursodeoxychovej 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 ursodeoxychovej u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu v skorých štádiách gravidity (pozri časť 5.3.).

O užívaní Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia 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 vedľajšie reakcie u dojčených detí.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv kyseliny ursodeoxychovej na fertilitu (pozri časť 5.3.).

Údaje o vplyve kyseliny ursodeoxychovej na fertilitu ľudí nie sú k dispozícii.

Ženy v reprodukčnom veku možno liečiť, len ak súbežne používajú spoľahlivú antikoncepciu: odporúčajú sa nehormonálne kontraceptívne opatrenia alebo perorálne kontraceptíva s nízkou dávkou estrogénov. U pacientiek užívajúcich Ursofalk 250 mg/5 ml suspenziu na rozpúšťanie žlčových kameňov sa má však 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

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach a počas liečby Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzie 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
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Mäkká stolica alebo hnačka	Silná bolesť pravého horného brucha počas liečby PBC	Nevolnosť, 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Pri predávkovaní sa môže vyskytnúť hnačka. 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 vysokými dávkami (28-30 mg/kg/deň) kyseliny ursodeoxycholovej 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 účinkov kyseliny ursodeoxycholovej pri cholestáze a ochoreniach pečene pravdepodobne v relatívnej výmene lipofilných, detergentom podobných toxických žlčových kyselín za hydrofilnú, cytoprotektívnu, netoxickú kyselinu ursodeoxycholovú a v imunoregulačných procesoch.

Skúsenosti s pediatrickou populáciou

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 spojenej s cystickou fibrózou. Aby bola liečba čo najúčinnnejšia, je potrebné začať s liečbou kyselinou ursodeoxycholovou, akonáhle je stanovená diagnóza hepatobiliárnej 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 žľová kyselina takmer úplne konjuguje v pečeni s aminokyselinami glycínom a taurínom a potom sa vylučuje žľou. Klírens po prvom prechode pečťou 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 žľou a nakoniec stolicou.

Biologický polčas kyseliny ursodeoxycholatej 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 pečťových enzýmov) a morfológické zmeny, ako je hyperplázia žľčovodov, portálne zápalové infiltráty a hepatocelulárna nekróza. Tieto toxické účinky sú najpravdepodobnejšie spôsobené kyselinou litocholovou, metabolitom kyseliny ursodeoxycholatej, 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 kancerogennom účinku kyseliny ursodeoxycholatej.

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

Kyselina benzoová
Kyselina citrónová
Glycerol
Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ karmelózy
Chlorid sodný
Citrónan sodný
Cyklamát sodný
Propylénglykol
Čistená voda
Xylitol
Citrónová aróma

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

Neotvorený liek: 4 roky

Po prvom otvorení lieku: 4 mesiace

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Hnedá sklenená fľaša (typu III) s detským bezpečnostným plastovým skrutkovacím uzáverom (PP/PE), PE pomôckou na nalievanie a 5 ml odmerkou so 4 vytlačenými stupňovaniami: 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml a 5 ml.

Veľkosti balenia

Fľaša obsahujúca 250 ml perorálnej suspenzie

Fľaše obsahujúce 2 x 250 ml (= 500 ml) perorálnej suspenzie

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Otvorenie uzáveru s detskou poistkou

Pri otváraní fľaše pevne zatlačte uzáver nadol a otáčajte ho doľava.
Pred každým použitím uzavretú fľašu dobre pretrepte.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

43/0543/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28.júna 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025