

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta Ursofalku 500 mg filmom obalených tabliet obsahuje 500 mg kyseliny ursodeoxycholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela oválna bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou na oboch stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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 6 rokov do 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na užívanie Ursofalku 500 mg filmom obalených tabliet nie je stanovená veková hranica. Pre pacientov, ktorí vážia menej ako 47 kg alebo ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety Ursofalku 500 mg filmom obalené tablety, sú dostupné Ursofalk 250 mg kapsuly a Ursofalk 250 mg/5 ml suspenzia.

Nasledujúca denná dávka sa odporúča pre tieto indikácie:

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov:

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

do 60 kg	1 filmom obalená tableta
61-80 kg	1 a ½ filmom obalenej tablety
81-100 kg	2 filmom obalené tablety
nad 100 kg	2 a ½ filmom obalenej tablety

Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé, nerozhryzené a zapiť dostatočným množstvom tekutiny 1-krát denne večer pred spaním.

Filmom obalené tablety sa musia užívať pravidelne.

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

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cholangitídy (PBC):

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje sa v rozmedzí 1 a ½ až 3 a ½ filmom obalenej tablety (14±2 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kilogram telesnej hmotnosti).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety užívať v rozdelených dávkach, 3 dávky počas dňa. Keď sa parametre pečeneových funkcií zlepšia, celkovú dennú dávku možno podávať raz denne večer.

Hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety			
		Prvé 3 mesiace			Následne
		Ráno	Poludnie	Večer	Večer (jedenkrát denne)
47 – 62	12 – 16	½	½	½	1 a ½
63 – 78	13 – 16	½	½	1	2
79 – 93	13 – 16	½	1	1	2 a ½
94 – 109	14 - 16	1	1	1	3
nad 110		1	1	1 a ½	3 a ½

Filmom obalené tablety sa užívajú celé, nerozhryznuté spolu s tekutinou. Liek treba užívať pravidelne.

V prípade primárnej biliárnej cholangitídy je užívanie Ursofalku 500 mg filmom obalených tablet časovo ohraničené.

U pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou sa môžu v zriedkavých prípadoch klinické symptómy liečby zhoršiť napr. môže sa zintenzívniť svrbenie. V takýchto prípadoch sa v liečbe pokračuje s nižšou dennou dávkou, s polovicou filmom obalenej tablety Ursofalku 500 mg filmom obalené tablety alebo 1 kapsulou Ursofalku kapsuly (1 kapsula obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej) denne. Potom sa dávka postupne zvyšuje (denná dávka sa zvyšuje o ½ filmom obalenej tablety týždenne alebo o 1 kapsulu týždenne), až kým sa opäť nedosiahne uvedená dávka podľa 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.

Hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety		
		Ráno	Poludnie	Večer
20 – 29	17-25	½	--	½
30 – 39	19-25	½	½	½
40 – 49	20-25	½	½	1

50 – 59	21-25	½	1	1
60 – 69	22-25	1	1	1
70 – 79	22-25	1	1	1½
80 – 89	22-25	1	1½	1½
90 – 99	23-25	1½	1½	1½
100 – 109	23-25	1½	1½	2
>110		1½	2	2

4.3 Kontraindikácie

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety sa nesmie používať u pacientov s:

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

Pediatrická populácia

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety sa má 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 reagujúcich a nereagujúcich 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 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 žľníka (perorálna cholecystografia) alebo ultrazvukové vyšetrenie. Snímky sa majú urobiť postojacky a tiež poležiačky.

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety sa nemajú používať, ak žľník nemožno röntgenologicky zobraziť, ak sú žľové kamene kalcifikované, ak je narušená kontraktilita žľníka alebo pri častých záchvatoch biliárnej koliky.

Pacientky užívajúce Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety na rozpúšťanie žľových 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 Ursofalku 500 mg filmom obalené tablety znížená na polovicu tablety 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 500 mg filmom obalené tablety sa nemajú podávať súbežne s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý a/alebo smektid (oxid hlinitý), pretože tieto liečivá 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 500 mg filmom obalených tabliet.

Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety môžu ovplyvňovať vstrebávanie cyklosporínu z čreva. 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 500 mg filmom obalené tablety 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 štúdiu zameranej na interakciu s budezonidom, ktorý je známy substrát cytochrómu P450 3A ursodeoxycholová

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, než má kyselina ursodeoxycholová používaná 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. Predklinické údaje o bezpečnosti).

O užívaní Ursofalk 500 mg filmom obalené tablety 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 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 500 mg filmom obalené tablety na rozpúšťanie žlčových kameňov sa má 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 skúšaní a počas liečby Ursofalkom 500 mg filmom obalenými tabletami 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 proti opatrenia 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 ursodeoxycholová kyselina vyskytuje v malých množstvách v ľudskej žlči.

Po perorálnom podaní redukuje saturáciu žlče cholesterolom znížením absorpcie cholesterolu v čreve a znížením sekrécie cholesterolu do žlče. K postupnému rozpusteniu cholesterolových žlčových 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 žlčových 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 žlčovodov, 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 ursodeoxycholová kyselina absorbuje v jejunu a hornom ileu pasívnym transportom, v terminálnom ileu aktívnym transportom. Absorpcia 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

Hydrofilná kyselina ursodeoxycholová sa hromadí v žlči v závislosti od dennej dávky, prebiehajúceho ochorenia alebo od stavu pečene. Súčasne dochádza k relatívnemu poklesu iných viac 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 zvieracích 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 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 pečenej enzýmov) a morfológické zmeny, ako je hyperplázia žľazovodov, 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). Ursodeoxycholová kyselina neovplyvnila fertilitu potkanov a nespôsobila poškodenie počas perinatálneho a postnatálneho vývoja potomstva u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Stearát horečnatý,
Polysorbat 80
Povidón 25
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Krospovidón
Mastenec
Hypromelóza
Makrogol 6000

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/Al -blistre, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľov.

Veľkosti balenia:

50 filmom obalených tabliet.

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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

43/0317/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025