

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

URSOMED 250 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

URSOMED 250 mg tvrdé kapsuly sú biele kapsuly veľkosti „0“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov v žlčníku. Žlčové kamene nesmú byť väčšie ako 15 mm a na röntgenovej snímke sa nesmú prejavovať tieňom. 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

Pre rôzne indikácie sa odporúča nasledovná denná dávka:

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a je približne 10 mg kyseliny ursodeoxycholovej/kg telesnej hmotnosti.

Telesná hmotnosť (kg)	Tvrde kapsuly URSOMED
	Večer (1 x denne)
do 60	500 mg
61 – 80	750 mg*
81 – 100	1 000 mg
nad 100	1 250 mg*

* pri dávkach 750 mg a 1 250 mg môže byť potrebné kombinovať kapsuly URSOMED 250 mg a URSOMED 500 mg, pretože kapsuly URSOMED 500 mg nie je možné deliť.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny 1-krát denne večer pred spaním. Kapsuly sa musia užívať pravidelne.

Rozpustenie žľových kameňov trvá zvyčajne 6 až 24 mesiacov. Ak nedôjde k zmenšeniu žľových kameňov po 12 mesiacoch, liečba sa má ukončiť.

Úspešnosť liečby sa má kontrolovať sonograficky alebo röntgenologicky každých 6 mesiacov.

Pri následných vyšetreniach sa má okrem iného sledovať, či nedošlo ku kalcifikácii kameňov. V takom prípade sa musí liečba ukončiť.

Liečba biliárnej refluxnej gastritídy

1 kapsulu URSOMED 250 mg denne večer pred spaním prehltnúť celú a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

Na liečbu biliárnej refluxnej gastritídy sa URSOMED 250 mg užíva spravidla 10 – 14 dní.

Vo všeobecnosti 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 denne, t.j. 14 ± 2 mg kyseliny ursodeoxycholovej na kilogram telesnej hmotnosti.

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

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Tvrde kapsuly URSOMED			
		Prvé 3 mesiace			Následne
		Ráno	Obed	Večer	Večer (1 x denne)
47 – 62	12 – 16	250 mg*	250 mg*	250 mg*	750 mg*
63 – 78	13 – 16	250 mg*	250 mg*	500 mg	1 000 mg
79 – 93	13 – 16	250 mg*	500 mg	500 mg	1 250 mg*
94 – 109	14 – 16	500 mg	500 mg	500 mg	1 500 mg
nad 110		500 mg	500 mg	750 mg*	1 750 mg*

* pri dávkach 250 mg, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg môže byť potrebné kombinovať kapsuly URSOMED 250 mg a URSOMED 500 mg, pretože kapsuly URSOMED 500 mg nie je možné deliť.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Kapsuly sa musia užívať pravidelne.

V prípade primárnej biliárnej cholangitídy nie je užívanie URSOMEDU 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 URSOMEDU 250 mg denne a potom sa dávka postupne zvyšuje. Denná dávka sa zvyšuje týždenne o 1 kapsulu URSOMEDU 250 mg, 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)	Tvrdé kapsuly URSOMED		
		Ráno	Obed	Večer
20 – 29	17 – 25	250 mg*	--	250 mg*
30 – 39	19 – 25	250 mg*	250 mg*	250 mg*
40 – 49	20 – 25	250 mg*	250 mg*	500 mg
50 – 59	21 – 25	250 mg*	500 mg	500 mg
60 – 69	22 – 25	500 mg	500 mg	500 mg
70 – 79	22 – 25	500 mg	500 mg	750 mg*
80 – 89	22 – 25	500 mg	750 mg*	750 mg*
90 – 99	23 – 25	750 mg*	750 mg*	750 mg*
100 – 109	23 – 25	750 mg*	750 mg*	1 000 mg
nad 110		750 mg*	1 000 mg	1 000 mg

* pri dávkach 250 mg a 750 mg môže byť potrebné kombinovať kapsuly URSOMED 250 mg a URSOMED 500 mg, pretože kapsuly URSOMED 500 mg nie je možné deliť.

4.3 Kontraindikácie

URSOMED sa nemá užívať u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivo, iné žľozové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- akútnym zápalom žľazníka alebo žľazových ciest,
- oklúziou žľazových ciest (oklúziou celého žľazovodu alebo vývodu žľazníka),
- častými záchvatmi žľazníkovej koliky,
- rádiologicky nepriehľadnými kalcifikovanými žľazovými kameňmi,
- narušenou kontraktilitou žľazníka.

Pediatrická populácia

Neúspešná chirurgická liečba (portoenterostómia) alebo neúspešné obnovenie prietoku žľazy u detí s atréziou žľazových ciest.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

URSOMED sa má užívať len pod lekársnym dohľadom.

Ošetrojúci lekár má počas prvých 3 mesiacov liečby každé 4 týždne monitorovať funkčné parametre pečene AST (SGOT), ALT (SGPT) a GGT (γ -GT), potom každé 3 mesiace. Okrem toho, že monitorovanie umožní identifikovať medzi pacientmi liečenými na primárnu biliárnu cholangitídu pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu a tých, ktorí na liečbu neodpovedajú, umožní tiež včas zachytiť potenciálne poškodenie pečene, najmä u pacientov s pokročilým štádiom primárnej biliárnej cholangitídy.

Pri použití na rozpustenie cholesterolových žlčových kameňov

Na posúdenie účinkov liečby a včasné odhalenie akejkoľvek 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 postojáčky, a tiež poležiačky.

URSOMED sa nemá užívať, ak žlčník nemožno röntgenologicky zobrazit', ak sú žlčové kamene kalcifikované, ak je narušená kontraktilita žlčníka alebo pri častých záchvatoch biliárnej koliky.

U pacientok užívajúcich URSOMED na rozpúšťanie žlčových kameňov sa má používať účinná nehormonálna antikoncepcia, pretože hormonálne perorálne kontraceptíva môžu zvýšiť biliárnu litiázu (pozri časť 4.5 a 4.6).

Pri použití na liečbu pokročilého štádia primárnej biliárnej cholangitídy

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola pozorovaná dekompenzácia hepatálnej cholangitídy, ktorá po prerušení liečby čiastočne ustúpila.

V zriedkavých prípadoch sa môžu klinické príznaky na začiatku liečby zhoršiť, napr. môže sa zintenzívniť svrbenie. V takýchto prípadoch sa má dávka znížiť na jednu 250 mg kapsulu denne a potom sa dávka postupne zvyšuje, až kým sa opäť nedosiahne požadovaná dávka podľa dávkovacej schémy tak, ako je to uvedené v časti 4.2.

Ak sa vyskytne hnačka, musí sa dávka znížiť a v prípade pretrvávajúcej hnačky sa má liečba ukončiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

URSOMED sa nemá podávať súbežne s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý a/alebo smektit (oxid hlinitý), pretože tieto látky viažu kyselinu ursodeoxycholovú v čreve, a tým inhibujú jej absorpciu a účinnosť. Ak je potrebné použitie lieku obsahujúceho niektorú z týchto látok, musí sa užiť aspoň 2 hodiny pred alebo po užití URSOMEDU.

Kyselina ursodeoxycholová môže ovplyvňovať absorpciu cyklosporínu z čreva. U pacientov liečených cyklosporínom sa musí preto kontrolovať koncentrácia tohto liečiva v krvi, a ak je to nevyhnutné, má sa upraviť dávka cyklosporínu.

V ojedinelých prípadoch môže URSOMED znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné použitie kyseliny ursodeoxycholovej (500 mg/deň) a rosuvastatínu (20 mg/deň) k zvýšeniu hladín rosuvastatínu v plazme. Klinický význam tejto interakcie a interakcií týkajúcich sa iných statínov nie je známy.

Preukázalo 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 zvýšenie dávky nitrendipínu. Hlásila sa tiež 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 dobre dizajnovanej interakčnej štúdii s budezonidom, ktorý je známym substrátom cytochrómu P450 3A.

Estrogénne hormóny a látky znižujúce cholesterol v krvi, ako je klobibrát, zvyšujú sekréciu pečeneového cholesterolu a z toho dôvodu môžu stimulovať biliárnu litiázu, čo je opačný účinok, ako 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 ranom štádiu gravidity (pozri časť 5.3).

URSOMED sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pred začiatkom liečby sa musí vylúčiť prípadná gravidita.

Dojčenie

Na základe niekoľkých zdokumentovaných prípadov u žien, ktoré počas dojčenia užívali kyselinu ursodeoxycholovú sa ukázalo, že hladiny kyseliny ursodeoxycholovej v materskom mlieku sú veľmi nízke a pravdepodobne sa nedajú očakávať 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: odporúča sa nehormonálna antikoncepcia alebo perorálna antikoncepcia s nízkou dávkou estrogénu. U pacientok užívajúcich URSOMED na rozpúšťanie žlčových kameňov sa však má používať účinná nehormonálna antikoncepcia, pretože hormonálna perorálna antikoncepcia môže zvyšovať biliárnu litiázu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúškaniach a počas liečby kyselinou ursodeoxycholovou 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	Mäkká stolica alebo hnačka	Silná bolesť pravého horného brucha počas liečby PBC	Nevolnosť, vracanie

<i>traktu</i>			
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		Kalcifikácia žlčových kameňov, dekompenzácia cirrhózy 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. Vo všeobecnosti iné príznaky predávkovania nie sú pravdepodobné, pretože zvyšovanie dávky kyseliny ursodeoxycholovej znižuje jej absorpciu, a preto sa viac liečiva vylúči stolicou.

Nie sú potrebné žiadne protipatrenia a následky hnačky sa majú liečiť symptomaticky obnovením rovnováhy tekutín a elektrolytov.

Ďalšie opatrenia týkajúce sa osobitných skupín 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 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 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 spojenej 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 pasívnym transportom rýchlo absorbuje v jejunu a hornej časti ilea a aktívnym transportom v dolnej časti ilea. Pomer absorpcie je vo všeobecnosti 60 – 80 %. Po absorpcii v čreve je žľčová kyselina takmer úplne konjugovaná v pečeni s aminokyselinami glycínom a taurínom a potom je vylúčená 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 sa pozoroval pokles 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 kyseliny ursodeoxycholovej je 3,5 – 5,8 dní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity na zvieratách neodhalili toxické poškodenia.

Chronická toxicita

Štúdie subchronickej toxicity u opíc dokázali v skupinách s vysokým dávkovaním hepatotoxické účinky, vrátane funkčných zmien (napr. zmeny pečeňových enzýmov) a morfológické zmeny, ako je hyperplázia žľčovodov, 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.

Kancerogénny a mutagénny potenciál

V dlhodobých pokusoch na potkanoch a myšiach sa neodhalili žiadne dôkazy o kancerogénnom účinku kyseliny ursodeoxycholovej.

Genetické toxikologické testy *in vitro* a *in vivo* s kyselinou ursodeoxycholovou boli negatívne.

Testy s kyselinou ursodeoxycholovou neodhalili žiadne dôkazy svedčiacie o mutagénnych účinkoch.

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

Obsah kapsuly:

stearát horečnatý

kukurličný škrob

koloidný oxid kremičitý bezvodý

Obal kapsuly:

oxid titaničitý (E171)

želatína

6.2 Inkompatibility

Nevzťahuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/ALU): 50, 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.

E. Belluša 4

921 01 Piešťany

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

43/0284/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. august 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. február 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026