

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje acidum ursodeoxycholicum 250 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.
Tvrdé bílé želatinové tobolky obsahující bílý granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Disoluce cholesterolových žlučových kamenů u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsi. Podmínkou úspěšnosti léčby je funkční žlučník a přítomnost čistých radiotransparentních cholesterolových kamenů, jejichž průměr nepřesahuje 1,5 cm.
- Primární biliární cirhóza I. a II. stadia.
- Primární sklerotizující cholangitida.
- Hepatitis různé etiologie s cholestatickým syndromem.
- Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu.

Pediatrická populace

Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí a dospívajících od 6 let do 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Disoluce cholesterolových žlučových kamenů

U dospělých je doporučená dávka 2 až 5 tobolek denně v závislosti na tělesné hmotnosti (10 mg/kg/den).

Celá dávka má být podána najednou, večer před spaním. Přípravek musí být užíván pravidelně.

Tělesná hmotnost	Kyselina ursodeoxycholová	Počet tobolek
do 60 kg	500 mg	2
61–80 kg	750 mg	3
81–100 kg	1 000 mg	4
nad 100 kg	1 250 mg	5

Délka léčby a její účinnost jsou závislé na velikosti kamenů a spolupráci pacienta a pohybuje se od půl roku až do 2 let. Pokud nedojde v průběhu 1 roku ke zmenšení konkrementů, nedoporučuje se v léčbě pokračovat. V průběhu prvních 3 měsíců léčby je nutná kontrola sérových aminotransferáz v pravidelných 4týdenních intervalech. V případě jejich patologických hodnot se doporučuje

přechodné snížení dávky přípravku Ursosan. Stav disoluce je nutno ultrasonograficky sledovat nejméně v 6měsíčních intervalech. Po rozpuštění kamenů je vhodné pokračovat v léčbě po dobu dalších 3 měsíců k zajištění úplného rozpuštění konkrementů.

Primární biliární cirhóza I. a II. stadia a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou

Denní dávka je závislá na tělesné hmotnosti a činí obvykle 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozděleně do 2–3 dávek.

Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu

Doporučená dávka je 1 tobolka (250 mg) denně. Podává se večer před spaním. V této indikaci je doporučená délka léčby přípravkem Ursosan 10–14 dní.

Dávkování u dětí od 2 let je individuální. Obvykle se doporučuje dávka 10–20 mg/kg/den. Poněkud vyšší dávkou se kompenzuje zhoršená intestinální resorpce. Pro děti mladší než 6 let je vhodná jiná léková forma.

Pediatrická populace

Děti a dospívající s cystickou fibrózou od 6 let do 18 let

Podává se 20 mg/kg/den rozdělených na 2 až 3 dávky, s následným zvýšením dávky na 30 mg/kg/den, pokud je to nezbytné.

Způsob podání

Tobolky se polykají celé, nerozkousané, zapijí se dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- akutní zánět žlučníku a žlučových cest,
- obstrukce vývodných žlučových cest (choleochu nebo cystiku),
- časté záchvaty biliární koliky,
- RTG kontrastní kalcifikované žlučové konkrementy,
- porušená kontraktilita žlučníku.

Pediatrická populace

Neúspěšná porto-enterostomie nebo děti s biliární atrézií bez zajištění dobrého průtoku žluči.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ursosan je nutno užívat pod lékařskou kontrolou.

V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy (AST, ALT, γ -GT): v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později jedenkrát za čtvrt roku. Kromě zjištění, zda pacienti léčení pro primární biliární cirhózu reagují na léčbu či nikoli, by toto sledování mohlo umožnit včasné rozpoznání potenciálního rizika hepatálního poškození, zvláště u pacientů v pokročilém stádiu primární biliární cirhózy.

Při použití u disoluce cholesterolových žlučových kamenů:

Pro zhodnocení léčby a včasné zjištění případné kalcifikace konkrementů by se za 6–10 měsíců po zahájení léčby (v závislosti na velikosti konkrementů) měla provést perorální cholecystografie s přehlednými snímky vstoje a vleže nebo sonografie.

Přípravek se nemá užívat, jestliže žlučník není možné zobrazit rentgenovým vyšetřením a v případě kalcifikace žlučových konkrementů.

Pacientky užívající Ursosan k rozpuštění žlučových kamenů mají používat účinnou nehormonální metodu antikoncepce, jelikož hormonální antikoncepce může zvýšit riziko vzniku biliární litiázy (viz body 4.5 a 4.6).

Při použití k léčbě pokročilého stádia primární biliární cirhózy:

Ve velmi vzácných případech byla pozorována dekompenzace jaterní cirhózy, která částečně ustoupila poté, co byla léčba ukončena.

U pacientů s PBC se ve vzácných případech mohou na začátku léčby klinické příznaky onemocnění zhoršit, např. může dojít ke zhoršení svědění. V takovém případě se má dávka Ursosanu snížit na jednu 250 mg tobolku Ursosanu denně a poté opět postupně zvyšovat vždy o jednu tobolku týdně až do dosažení původně předepsané dávky.

Pokud se objeví průjem, je nutné snížit dávku přípravku a v případě přetrvávajícího průjmu je nutno léčbu ukončit.

Pediatrická populace

Přípravek není vhodný pro děti do 6 let vzhledem k síle tobolky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ursosan se nemá podávat současně s cholestyraminem, kolestipolem nebo antacidy obsahujícími hydroxid hlinitý a/nebo oxid hlinitý, protože tyto přípravky váží kyselinu ursodeoxycholovou ve střevě a inhibují tak její vstřebávání a účinnost. Pokud je současná léčba přípravkem obsahujícím některou ze zmíněných léčivých látek nutná, je třeba, aby byl pacientem užít vždy buď 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání Ursosanu.

Ursosan může ovlivňovat absorpci cyklosporinu ve střevě. Proto je nutno u pacientů léčených současně tímto přípravkem monitorovat hladiny cyklosporinu a případně upravit jeho dávkování.

V ojedinělých případech může Ursosan snižovat absorpci ciprofloxacinu.

V klinické studii provedené u zdravých dobrovolníků vedlo současně užívání UDCA (500 mg/den) a rosuvastatinu (20 mg/den) k mírně zvýšené plazmatické hladině rosuvastatinu. Klinický význam této interakce také s ohledem na jiné statiny, není znám.

Bylo prokázáno, že kyselina ursodeoxycholová u zdravých dobrovolníků snižuje vrchol plazmatické koncentrace (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu. Doporučuje se pozorně sledovat výsledek současného užívání nitrendipinu a kyseliny ursodeoxycholové. Dávku nitrendipinu může být nutné zvýšit. Bylo zaznamenáno snížení léčebného účinku dapsonu. Toto pozorování společně s *in vitro* nálezy ukázalo možnost indukce cytochromu P450 3A kyselinou ursodeoxycholovou. V dobře navržené studii interakce s budesonidem, který je známým substrátem cytochromu P450 3A, však nebyla indukce pozorována.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, zvyšují sekreci cholesterolu v játrech a mohou tudíž podporovat tvorbu biliárních konkrementů, což je opačný účinek než účinek kyseliny ursodeoxycholové používané k rozpouštění žlučových kamenů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání kyseliny ursodeoxycholové v těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje nebo existují jen omezená data. Na základě studií na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita během časně fáze gestace. Ursosan se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku se mají léčit pouze tehdy, používají-li spolehlivou antikoncepci: doporučují se nehormonální metody nebo perorální antikoncepce s nízkou dávkou estrogenu. U pacientek užívajících Ursosan k rozpouštění žlučových kamenů by se měla používat účinná nehormonální antikoncepce, jelikož hormonální perorální antikoncepce může napomáhat vzniku biliární litiázy. Před zahájením léčby se musí vyloučit těhotenství.

Kojení

Podle několika zdokumentovaných případů kojících žen je hladina kyseliny ursodeoxycholové v mateřském mléku velmi nízká a u kojenců pravděpodobně není třeba očekávat žádné nežádoucí účinky.

Fertilita

Na základě studií na zvířatech nebyl prokázán vliv kyseliny ursodeoxycholové na fertilitu. Data o vlivu na fertilitu člověka po léčbě kyselinou ursodeoxycholovou nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

UDCA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích o četnosti jejich výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné/ ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Gastrointestinální poruchy

Časté: řídkší stolice nebo průjem byly pozorovány v klinických studiích během léčby.

Velmi vzácné: silné bolesti v pravém nadbříšku (u pacientů s primární biliární cirhózou).

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: kalcifikace žlučových kamenů, dekompenzace cirhózy jater (u pacientů s primární biliární cirhózou v pokročilém stádiu), která po ukončení léčby částečně ustoupila.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: urtika (hlavně na počátku léčby).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování UDCA může mít za následek průjem. V tomto případě je třeba snížit dávku přípravku, a pokud průjem přesto přetrvává, terapii ukončit.

Jiné příznaky předávkování jsou obecně nepravděpodobné vzhledem k tomu, že se absorpce kyseliny ursodeoxycholové se zvyšující dávkou snižuje a tudíž se ve zvýšené míře vylučuje stolicí.

Nejsou nutná žádná specifická protipatření. Při průjemových stolicích se podávají symptomaticky tekutiny a elektrolyty.

Další informace pro zvláštní skupiny pacientů

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami UDCA (28–30 mg/kg/den) u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou byla spojena s vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění žlučníku, přípravky obsahující žlučové kyseliny, ATC kód: A05AA02.

Kyselina ursodeoxycholová (UDCA) je endogenní terciární žlučová kyselina, která se v malém množství nachází v lidské žluči. Syntetizuje se v játrech ze 7-ketolithocholové kyseliny, která je produktem bakteriální oxidace chenodeoxycholové kyseliny (CDC). UDCA je hydrofilnější než ostatní žlučové kyseliny a ve srovnání s nimi je téměř netoxická.

Po perorálním podání UDCA inhibuje vstřebávání cholesterolu ze střeva, snižuje syntézu cholesterolu v játrech a snižuje vylučování endogenního cholesterolu do žluči. Postupné rozpouštění cholesterolových konkrementů je způsobeno pravděpodobně disperzí cholesterolu a vytvářením tekutých krystalů.

Změnou podílů koncentrací lipofilních žlučových kyselin a hydrofilní UDCA vyvolanou přívodem exogenní UDCA a tvorbou netoxických smíšených micel je dán i příznivý účinek kyseliny ursodeoxycholové u cholestatických jaterních chorob a refluxní gastritidy. Spolu s apolární žlučovou kyselinou CDC tvoří smíšené micely, v nichž CDC vytváří apolární jádro a UDCA obal. Toxická CDC je tímto způsobem blokována uvnitř micely, takže je snížen toxický a membrány poškozující účinek refluxní tekutiny v žaludeční štěávě.

Díky polárnímu charakteru UDCA se navíc vytvářejí dvojice molekul, které se mohou inkorporovat do buněčných membrán bohatých na fosfolipidy. To znamená, že buněčná membrána je stabilizována a není již přístupná agresivním účinkům cytotoxických micel.

Na tomto účinku se podílí rovněž cytoprotektivní a imunologické působení UDCA.

Účinek UDCA na primární biliární cirhózu je dán třemi mechanismy účinku:

- Vytěsněním apolárních žlučových kyselin (tvorbou netoxických smíšených micel)
- Stabilizací buněčné membrány.
- Imunologickým působením.

Pediatrická populace

Cystická fibróza

Zkušenosti s léčbou UDCA jsou v případě pediatrických pacientů s hepatobiliárními poruchami spojenými s cystickou fibrózou (CFADH) dostupné z klinických studií trvajících až 10 let i déle. Je doloženo, že léčba pomocí UDCA je schopna omezit proliferaci žlučových, zastavuje progresi histologicky patrného poškození, a dokonce dokáže zvrátit hepatobiliární změny, podává-li se v časných stádiích CFADH. Aby byla léčba co neúčinnější, je třeba začít s léčbou pomocí UDCA, jakmile je stanovena diagnóza CFADH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kyselina ursodeoxycholová se po perorálním podání rychle vstřebává v jejunu a horní části ilea pasivním, v terminálním ileu aktivním transportem. Vrcholu plazmatické koncentrace se dosahuje 30–60 minut po podání.

Biotransformace a eliminace

Po vstřebání se tato žlučová kyselina metabolizuje téměř úplnou konjugací s aminokyselinami glycinem a taurinem a je vylučována z jater žlučí.

Ve střevě je kyselina ursodeoxycholová dekonjugována a dehydroxylována na kyselinu lithocholovou. Enterohepatálním oběhem je tato kyselina přiváděna do jater a retransformována v játrech opět na kyselinu chenodeoxycholovou a UDCA. Vzhledem k uvedené transformaci se zdá, že v průběhu léčby UDCA je důležité množství kyseliny lithocholové. Kyselina lithocholová je zčásti absorbována a vázána na sulfátový aniont a dále konjugována s glycinem a taurinem a vylučována do žluče. Tyto deriváty jsou málo vstřebávány ve střevě a jsou vylučovány stolicí, což představuje účinný mechanismus eliminace této toxické žlučové kyseliny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Průměrné hodnoty LD₅₀ jsou u potkanů >5 g/kg, myši >10 g/kg, psů >10 g/kg.

Subakutní toxicita

V první části dostávali potkani per os dávku od 0,5 g/kg do 4 g/kg po dobu 5 týdnů.

Nebyly zaznamenány hrubě patologické, ani histopatologické změny v závislosti na dávce.

V druhé části byly podávány parenterální dávky 62,5 mg/kg, 125 mg/kg, 250 mg/kg a 500 mg/kg.

Histopatologický nález (nekróza jater, cholangitis, buněčná proliferace, proliferace pojivových vláken a drobných žlučovodů, absces ledvin) byl zaznamenán u dávek 125 mg/kg a vyšších.

Mutagenita

Mutagenní vlastnosti se testují ve zkouškách: reverzibilní mutace, mikronukleární test, chromozomální aberace, mutace u myšího lymfomu.

Vliv kyseliny ursodeoxycholové na mutagenitu se neprokázal.

Kancerogenita

Ve dvou dvouletých studiích na myších se prováděly v dávkách 25, 150 a 1000 mg/kg/den pokusy.

Do dávky 150 mg/kg/den nebyly změny v incidenci tumoru prokázány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Oxid titaničitý

Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al nebo PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 25, 30, 50, 90 nebo 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

43/178/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 3. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 6. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 1. 2020