

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ursofalk 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Disoluce cholesterolových žlučových konkrementů u pacientů:

- kteří mají nejméně jeden radiolucetní (radiotransparentní) žlučový konkrement, nejlépe o průměru do 2 cm, ve správně fungujícím žlučníku;
- kteří odmítají chirurgický zákrok nebo pro něj chirurgický zákrok není indikován;
- u nichž byla zjištěna supersaturace cholesterolem chemickým vyšetřením žluči odebrané duodenální sondou.

Jako podpůrná léčba před drcením žlučových konkrementů (litotripsie) a po něm.

Léčba primární biliární cirhózy (PBC).

Pediatrická populace

Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí a dospívajících od 6 do 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Disoluce cholesterolových žlučových konkrementů (samostatně nebo v kombinaci s litotripsíí):

8–10 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti/den, což odpovídá

- od 50 do 60 kg tělesné hmotnosti: denní dávka 1 potahovaná tableta večer
- od 61 do 80 kg tělesné hmotnosti: denní dávka 1½ potahované tablety: ½ potahované tablety ráno a 1 potahovaná tableta večer
- od 81 do 100 kg tělesné hmotnosti: denní dávka 2 potahované tablety: 1 potahovaná tableta ráno a 1 potahovaná tableta večer

Průměrná doba potřebná k disoluci konkrementů se pohybuje přibližně od 6 měsíců do 2 let, v závislosti na počáteční velikosti kamenů. Pro správné vyhodnocení léčebného výsledku je nutné na začátku léčby přesně stanovit velikost existujících kamenů a následně je pravidelně

sledovat, například jednou za 3 až 4 měsíce, pomocí nových rentgenových a/nebo ultrazvukových vyšetření.

U pacientů, jejichž kameny se po šesti měsících léčby uvedenou dávkou nezmenšily, se doporučuje, aby se biliární litogenní index určoval pomocí duodenálních vzorků. Pokud má žluč index $> 1,0$, je nepravděpodobné, že lze dosáhnout příznivého výsledku a proto je lepší zvážit jinou formu léčby žlučových kamenů. Léčba musí pokračovat po dobu 3 až 4 měsíce poté, co se ultrazvukovým sledováním potvrdilo úplné rozpuštění žlučových kamenů. Přerušení léčby na 3-4 týdny vede k návratu přesycení žluči a prodlužuje celkovou dobu trvání léčby. Přerušení léčby při rozpuštění žlučových kamenů může být následováno relapsem.

V této terapeutické indikaci není přípravek vhodný pro podávání pacientům s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Léčba PBC:

Stádia I–III

Denní dávka je závislá na tělesné hmotnosti a činí $1\frac{1}{2}$ až $3\frac{1}{2}$ potahované tablety (12-16 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti/den).

První 3 měsíce léčby se přípravek Ursofalk užívá rozděleně v několika dílčích dávkách během dne. Pokud dojde ke zlepšení parametrů jaterních funkcí, může se denní dávka podávat 1x denně večer.

Doporučuje se následující dávkové schéma:

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	Ursofalk			
		první 3 měsíce léčby			následně
		ráno	v poledne	večer	večer (1x denně)
47-62	12-16	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$
63-78	13-16	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	2
79-93	13-16	$\frac{1}{2}$	1	1	$2\frac{1}{2}$
94-109	14-16	1	1	1	3
nad 110		1	1	$1\frac{1}{2}$	$3\frac{1}{2}$

Stádium IV:

V kombinaci se zvýšenou hladinou bilirubinu v séru ($> 40 \mu\text{g/l}$; konjugovaný) je třeba nejprve podat pouze polovinu normální dávky (viz dávkování pro stádia I–III; 6–8 mg UDCA na kg tělesné hmotnosti a den, což odpovídá přibližně 1 nebo $1\frac{1}{2}$ tablety přípravku Ursofalk).

Poté je třeba několik týdnů pečlivě sledovat funkci jater (jednou za 2 týdny po dobu 6 týdnů). Pokud nedojde ke zhoršení funkce jater (ALP, ALT, AST, GGT, bilirubin) ani ke zintenzivnění svědění (příznak onemocnění), lze dávkování dále zvýšit na běžnou úroveň. I nadále je třeba několik týdnů monitorovat funkci jater. Pokud nedojde ke zhoršení funkce jater ani tentokrát, lze pacientovi dlouhodobě podávat normální dávku.

Pacientům s PBC (stádium IV) bez zvýšené hladiny bilirubinu v séru lze normální dávku podávat okamžitě (viz dávkování pro stádia I–III).

I v tomto případě je třeba pečlivě sledovat funkci jater, jak je popsáno výše. Léčbu PBC bude nutné pravidelně vyhodnocovat na pozadí (laboratorních) hodnot jaterních funkcí a klinických nálezů.

V indikaci PBC není doba léčby časově omezena.

Pediatrická populace

Děti a dospívající s cystickou fibrózou ve věku 6 až 18 let:

Podává se 20 mg/kg/den rozděleně ve 2-3 dávkách, pokud je nezbytné, lze zvýšit až na 30 mg/kg/den.

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	Ursofalk		
		ráno	v poledne	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
nad 110		1½	2	2

V závislosti na terapeutické indikaci není přípravek vhodný pro podávání pacientům s tělesnou hmotností nižší než 20, respektive 47 či 50 kg. Jiné lékové formy/síly mohou být pro tyto populace pacientů vhodnější.

Způsob podání:

Přípravek je určen pro perorální podání.

Potahované tablety se užívají nerozkousané s malým množstvím tekutiny.

Přípravek musí být užíván pravidelně.

4.3 Kontraindikace

Ursofalk nesmí užívat pacienti s:

- hypersenzitivitou na žlučové kyseliny nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1
- akutním zánětem žlučníku nebo žlučových cest
- obstrukcí vývodných žlučových cest (obstrukce choledochu nebo cystiku)
- častými záchvaty biliární koliky
- RTG kontrastními kalcifikovanými žlučovými konkrementy
- porušenou kontraktilitou žlučníku

Pediatrická populace

- neúspěšná portoenteroanastomóza nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Ursofalk 500 mg potahované tablety musí být užíván pod lékařským dohledem.

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

Při užití u disoluce žlučových kamenů:

Pro zhodnocení účinnosti léčby a včasné zjištění případné kalcifikace konkrementů by se za 6-10 měsíců (v závislosti na velikosti konkrementů) měla provést orální cholecystografie s přehlednými snímky vstojе a vleže nebo sonografie.

Přípravek Ursofalk by neměl být užíván, jestliže žlučník není možné zobrazit rentgenovým vyšetřením, v případě kalcifikace žlučových konkrementů, při porušené kontraktilitě žlučníku nebo při výskytu častých žlučkových kolik.

Ženy užívající Ursofalk k disoluci žlučových kamenů by měly užívat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů (viz bod 4.5 a 4.6).

Při užívání přípravku v pokročilém stádiu PBC:

Velmi vzácně byla pozorována dekompenzace jaterní cirhózy, která částečně ustoupila po ukončení léčby.

U pacientů s PBC se v ojedinělých případech mohou na počátku léčby zhoršit klinické příznaky onemocnění, například svědění. V takovém případě je třeba v léčbě pokračovat dávkou půl tablety přípravku Ursofalk nebo jedna tobolka Ursofalku (s obsahem 250 mg UDCA) denně. Tuto denní dávku je pak možno postupně zvyšovat (zvýšení denní dávky o půl potahované tablety nebo o jednu tobolku Ursofalku týdně) až do dosažení původně předepsané dávky, jak je popsáno v bodě 4.2.

Pokud se objeví průjem, je nutné snížit dávku a v případě přetrvávajícího průjmu by měla být terapie ukončena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky jako cholestyramin nebo kolestipol se mohou vázat na UDCA ve střevě a snižovat tak její vstřebávání a účinnost. Proto se současné užívání uvedených látek s UDCA nedoporučuje. Podobně mohou působit i antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo hydroxid hlinitý/křemičitan hořčíku.

Pokud je současná léčba přípravkem obsahujícím některou ze zmíněných látek nutná, je třeba, aby jej pacient užil vždy buď 2 hodiny před podáním nebo 2 hodiny po podání přípravku Ursofalk.

Ursofalk může ovlivnit 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 Ursofalk snižovat absorpci ciprofloxacinu.

V klinických studiích se zdravými dobrovolníky současné podávání UDCA (500 mg/den) a rosuvastatinu (20 mg/den) vedlo k lehce zvýšeným plasmatickým hodnotám rosuvastatinu. Klinický význam není znám, ani s ohledem na ostatní statiny.

U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že UDCA snižuje maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu. Při současném užívání nitrendipinu a UDCA je doporučeno pečlivé sledování stavu pacienta a v případě potřeby zvýšení dávky nitrendipinu.

Bylo zaznamenáno snížení léčebného účinku dapsonu. Toto pozorování společně s in vitro nálezy by mohlo ukazovat na možnost indukce cytochromu P 450 3A4 působením UDCA. Nicméně při dobře navržené studii s budesonidem, který je znám jako substrát pro cytochrom P450 3A, nebyla indukce zjištěna.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, zvyšují sekreci cholesterolu v játrech, a tím mohou napomáhat vzniku žlučových kamenů, což je opačný efekt k působení UDCA při jejich disoluci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv UDCA na fertilitu (viz bod 5.3). Údaje o působení UDCA na fertilitu u lidí nejsou k dispozici.

O užívání UDCA v těhotenství a jejich účincích na lidský plod, zejména v prvním trimestru, nejsou k dispozici žádné nebo jen nedostatečné údaje.

Studie na experimentálních zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v časných stádiích březosti (viz bod 5.3).

Přípravek Ursofalk smí být v těhotenství použit výhradně tehdy, pokud je to prokazatelně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku by měly být léčeny přípravkem Ursofalk jenom při současném použití spolehlivých antikoncepčních prostředků: doporučují se nehormonální opatření nebo perorální antikoncepce s nízkým obsahem estrogenů. Pacientky léčené přípravkem Ursofalk pro disoluci žlučových kamenů by měly užívat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální perorální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů.

Před zahájením léčby se musí vyloučit těhotenství.

Podle několika zdokumentovaných případů jsou hladiny UDCA v mateřském mléce u kojících žen velmi nízké a nežádoucí účinky u kojených dětí jsou nepravděpodobné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ursofalk nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích o četnostech 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/není známo ($< 1/10\ 000$ /nelze určit z dostupných údajů)

Gastrointestinální poruchy:

V klinických studiích byly během léčby UDCA často zaznamenány řidší stolice nebo průjem. Velmi vzácně si pacienti s PBC při léčbě stěžovali na silné bolesti v pravém podžebří.

Poruchy jater a žlučových cest:

Ve velmi vzácných případech může dojít ke kalcifikaci žlučových kamenů.

Při léčbě PBC v pokročilém stádiu byla vzácně pozorována dekompenzace cirhózy jater. Klinický stav se částečně upravil po ukončení léčby.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácně se může vyskytnout kopřivka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik 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

Následkem předávkování přípravkem Ursofalk může být průjem. Obecně jiné příznaky předávkování jsou nepravděpodobné vzhledem k tomu, že se UDCA se zvyšující dávkou hůře vstřebává a ve zvýšené míře se vylučuje stolicí.

Při předávkování přípravkem nejsou nutná žádná specifická opatření. Při průjemových stolicích se podávají symptomaticky tekutiny a elektrolyty.

Další informace pro zvláštní skupiny pacientů:

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami UDCA (28-30 mg/kg/d) u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou (užití off-label) způsobila vyšší počet závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest - přípravky obsahující žlučové kyseliny

ATC kód: A05AA02

UDCA je přirozeně se vyskytující žlučová kyselina, která se v malém množství nachází v lidské žluči.

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

U cholestázy a onemocnění jater účinek UDCA spočívá, podle dosavadních poznatků, v relativní výměně lipofilních, detergenčních látek podobných, toxických žlučových kyselin

za hydrofilní, cytoprotektivní a netoxickou UDCA. Spolu s tím se zlepšuje sekreční kapacita hepatocytů, stejně jako imunoregulační procesy.

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 žlučvodů, zastavuje progresi histologicky patrného poškození, a dokonce dokáže zvrátit hepato-biliární změny, podává-li se v časných stádiích CFADH. Aby byla léčba co nejúčinnější, je třeba začít s léčbou pomocí UDCA, jakmile je stanovena diagnóza CFADH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

UDCA se po perorálním podání rychle vstřebává v jejunu a horní části ilea pasivním transportem, v terminálním ileu se vstřebává aktivním transportem. Absorbované množství se pohybuje mezi 60-80 %. Po vstřebání se tato žlučová kyselina metabolizuje téměř úplnou konjugací s aminokyselinami glycinem a taurinem. Konjugáty se vylučují žlučí do tenkého střeva. „First pass-clearance“ dosahuje až 60 %.

V závislosti na denní dávce, na základním onemocnění jater a na jejich funkčním stavu je ve žluči kumulováno více hydrofilní UDCA. Zároveň se objevuje relativní pokles ostatních lipofilních žlučových kyselin.

Ve střevě jsou UDCA a její konjugáty degradovány střevními baktériemi. Vznikají kyseliny 7-keto-lithocholová a lithocholová. Kyselina lithocholová je hepatotoxická a u některých zvířecích druhů vyvolává parenchymatózní poškození jater. U lidí se tato kyselina vstřebává jen v malé míře. Vstřebaný podíl je v játrech detoxikován sulfatací.

Biologický poločas eliminace UDCA činí 3,5 až 5,8 dne.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

Studie akutní toxicity u vybraných zvířecích druhů neprokázaly žádné toxické poškození.

b) Chronická toxicita

Ve studii subchronické toxicity u opic byl zjištěn u zvířat, která dostávala vysoké dávky UDCA, hepatotoxický účinek projevující se jednak funkčními změnami (včetně hodnot jaterních enzymů), jednak morfologickými změnami – proliferací žlučvodů, portálními zánětlivými ložisky a hepatocelulární nekrózou. Tyto toxické účinky jsou přisuzovány kyselině lithocholové, metabolitu UDCA, která u opic – na rozdíl od lidí – není detoxikována.

c) Karcinogenita a mutagenita

V dlouhodobých experimentálních studiích u myši a potkanů nebyly zjištěny žádné nálezy svědčící pro karcinogenitu nebo mutagenitu UDCA.

Testy in vitro a in vivo s UDCA na genotoxicitu byly negativní.

d) Studie reprodukční toxicity

Při pokusech u březích potkanů při dávce 2000 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti měla novorozená mláďata malformaci ocásků. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, i když při dávce od 100 mg/kg tělesné hmotnosti byl zjištěn embryotoxický účinek.

UDCA neměla žádný vliv na fertilitu potkanů a neovlivňovala perinatální ani postnatální vývoj mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Magnesium-stearát

Polysorbát 80

Povidon 25

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Krospovidon (typ A)

Mastek

Potahová vrstva tablety

Mastek

Hypromelosa

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC průhledný, bezbarvý blistr s hliníkovou fólií, krabička

Velikost balení:

50 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Německo

E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

43/822/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 8. 2018