

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

URSOGRIX 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje acidum ursodeoxycholicum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé tvrdé želatinové tobolky velikosti 0, přibližně 21,7 mm x 7,64 mm. Obsah – bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Disoluce cholesterolových žlučových kamenů u pacientů:
 - kteří mají ve správně fungujícím žlučníku jeden nebo více RTG nekontrastních (RTG negativních) žlučových kamenů, nejlépe s průměrem nepřesahujícím 2 cm;
 - kteří odmítají chirurgický zákrok nebo u nichž není chirurgický zákrok indikován;
 - u nichž bylo chemickým testováním žluči získané duodenální drenáží prokázáno přesycení cholesterolem;
 - jako adjuvantní léčba před a po rozrušení žlučových kamenů rázovou vlnou (litotrypse).
- Primární biliární cholangitida (PBC, také známá jako primární biliární cirhóza).

Pediatrická populace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Disoluce žlučových kamenů (samostatně nebo v kombinaci s litotrypse)

Doporučená denní dávka je 8-10 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti, což odpovídá 2-4 tobolkám, které se užívají s jídlem následovně:

- při denní dávce 2 tobolky: obě tobolky s večerním jídlem;
- při denní dávce 3 tobolky: 1 tobolka ráno a 2 tobolky večer;
- při denní dávce 4 tobolky: 2 tobolky ráno a 2 tobolky večer;

NEBO

- užití denní dávky 2-4 tobolek večer před spaním.

Délka procesu disoluce při použití tohoto léčivého přípravku je 6 měsíců až 2 roky, v závislosti na počáteční velikosti kamenů. Pro správné vyhodnocení léčebného účinku je nezbytné na začátku

lěčby přesně stanovit velikost existujících kamenů a poté je pravidelně, například každé 3-4 měsíce, sledovat pomocí nových rentgenových a/nebo ultrazvukových vyšetření.

U pacientů, jejichž kameny se po 6 měsících léčby uvedenou dávkou nezměnily, se doporučuje pomocí duodenální drenáže stanovit litogenní index žluči. V případě, že žluč má index vyšší než 1,0, je dosažení příznivého výsledku nepravděpodobné a je vhodnější zvážit jinou formu léčby žlučových kamenů. Léčba musí pokračovat po dobu 3 až 4 měsíců poté, co ultrazvukové vyšetření potvrdilo úplné rozpuštění žlučových kamenů.

Prerušení léčby

Prerušení léčby na 3-4 týdny vede k návratu přesycení žluči a prodlužuje celkovou dobu trvání léčby. Prerušení léčby po rozpuštění žlučových kamenů může být následováno relapsem.

Léčba primární biliární cholangitidy (PBC)

Stádium I-III

Denní dávka závisí na tělesné hmotnosti a pohybuje se mezi 12-16 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti (3-7 tobolek).

Během prvních 3 měsíců léčby má být tento léčivý přípravek podáván v dílčích dávkách v průběhu dne. Jestliže se funkce jater zlepší, může být celková denní dávka podána jednou denně večer.

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	Tobolky			
		První 3 měsíce			Následně
		Ráno	Odpoledne	Večer	Večer (jednou denně)
47-62	12-16	1	1	1	3
63-78	13-16	1	1	2	4
79-93	13-16	1	2	2	5
94-109	14-16	2	2	2	6
Více než 110		2	2	3	7

Stádium IV

Při kombinaci se zvýšenou hladinou sérového bilirubinu ($> 40 \mu\text{g/l}$; konjugovaný) má být nejprve podána polovina obvyklé dávky (viz dávkování pro stádia I-III) (6-8 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti a den, což odpovídá přibližně 2-3 tobolkám).

Poté je třeba po dobu několika týdnů pečlivě monitorovat funkci jater (jednou za 2 týdny po dobu 6 týdnů). Pokud neexistují žádné známky poruchy funkce jater (ALP, ALT, AST, GGT, bilirubin) a nedojde ke zhoršení svědění, může být dávkování zvýšeno na obvyklou úroveň. Funkce jater však musí být pečlivě sledována po dobu několika týdnů. Opět, pokud nejsou zjevné žádné známky zhoršení funkce jater, může být u pacienta v dlouhodobém horizontu zachováno obvyklé dávkování.

Pacienti s primární biliární cholangitidou (stádium IV) bez zvýšených hladin sérového bilirubinu mohou dostat obvyklou počáteční dávku okamžitě (viz dávkování ve stádiích I-III).

Nicméně pečlivé monitorování funkce jater, jak je popsáno výše, je v takových případech také vhodné; léčba PBC musí být pravidelně hodnocena na základě výsledků jaterních testů (laboratoř) a klinických nálezů.

Použití tohoto přípravku v případě PBC není z časového hlediska omezeno.

Pediatrická populace

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

podává se 20 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti a den rozděleně ve 2 až 3 dávkách, s následným zvýšením dávky na 30 mg/kg/den, pokud je to nezbytné.

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	Ursogrix 250 mg tvrdé tobolky		
		Ráno	Odpoledne	Večer
20-29	17-25	1	--	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se polykají vcelku s trochou tekutiny. Tento přípravek má být užíván pravidelně. Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 47 kg nebo pacienty, kteří nejsou schopni přípravek Ursogrix polknout, jsou k dispozici jiné lékové formy obsahující kyselinu ursodeoxycholovou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, žlučové kyseliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- akutní zánět žlučníku nebo žlučových cest;
- neprůchodnost žlučových cest (neprůchodnost hlavního žlučovodu nebo ductus cysticus);
- opakovaná žlučníková kolika;
- RTG kontrastní kalcifikované žlučové kameny;
- porušená kontraktilita žlučníku.

Pediatrická populace:

- neúspěšná portoenterostomie nebo chybějící znovuoobnovení normálního průtoku žluči u dětí s biliární atrezií.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kyselina ursodeoxycholová se má užívat pod lékařským dohledem.

V průběhu prvních 3 měsíců léčby musí být lékařem každé 4 týdny sledovány parametry jaterních funkcí jako AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP, GGT, později v intervalu 3 měsíců. Kromě toho, že monitorování zprostředkuje odlišení pacientů odpovídajících a neodpovídajících na léčbu PBC, umožní toto sledování také včasnou detekci možného zhoršení funkce jater, zejména u pacientů v pokročilém stádiu PBC.

Při použití k disoluci žlučových kamenů

Aby bylo možné zhodnotit terapeutický vývoj rozpouštění žlučových kamenů a pro včasnou detekci jakékoli kalcifikace žlučových kamenů, je třeba žlučník vizualizovat (perorální cholecystografie) 6-10 měsíců po zahájení léčby, v závislosti na velikosti kamenů, s přehlednými snímky a při přítomnosti okluzí v poloze vestoje a vleže (ultrazvukové vyšetření).

Pokud není možné zobrazit žlučník na rentgenovém snímku, nebo v případech kalcifikovaných žlučových kamenů, narušené kontraktility žlučníku nebo častých epizod žlučkových kolik, musí být léčba tímto přípravkem ukončena.

Pacientky užívající tento léčivý přípravek k rozpouštění žlučových kamenů mají používat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální antikoncepce může podporovat tvorbu žlučových kamenů (viz body 4.5 a 4.6).

Při použití k léčbě pokročilého stádia PBC

Ve velmi vzácných případech byla pozorována dekompenzace cirhózy jater, která částečně ustoupila po ukončení léčby.

U pacientů s PBC se v ojedinělých případech mohou na počátku léčby zhoršit klinické příznaky onemocnění, např. svědění může být intenzivnější. V takovém případě může být dávkování sníženo na jednu 250 mg tobolku denně a následně postupně zvyšováno na doporučenou dávku, jak je popsáno v bodě 4.2.

Pokud se objeví průjem, je nutné dávku snížit, a v případě přetrvávajícího průjmu musí být léčba ukončena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tento léčivý přípravek nemá být podáván současně s kolestyraminem, kolestipolem nebo antacidy obsahujícími hydroxid hlinitý a/nebo smektit (oxid hlinitý), protože tyto substance mohou vázat Ursogrix ve střevě a tím snižovat jeho vstřebávání a účinnost. Pokud by použití léčivého přípravku obsahující některou z výše uvedených látek bylo nezbytné, musí být podán nejméně 2 hodiny před nebo po podání Ursogrixu.

Tento léčivý přípravek může ovlivnit absorpci cyklosporinu ve střevě. Proto u pacientů léčených cyklosporinem musí lékař sledovat hladiny uvedené látky v krvi a v případě potřeby upravit dávkování cyklosporinu.

Vzhledem k účinkům kyseliny ursodeoxycholové na sekreci žlučových kyselin existuje teoretická možnost, že může být ovlivněna absorpce jiných lipofilních látek.

V ojedinělých případech může Ursogrix snižovat absorpci ciprofloxacinu.

V klinické studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání tohoto léčivého přípravku (500 mg/den) a rosuvastatinu (20 mg/den) k mírně zvýšeným plazmatickým hladinám rosuvastatinu. Klinický význam této interakce také s ohledem na jiné statiny není znám.

U zdravých dobrovolníků snižuje tento léčivý přípravek maximální plazmatickou koncentraci ($C_{\max}$) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu. Doporučuje se pečlivé sledování výsledku současného podávání nitrendipinu a Ursogrixu. Může být nezbytné zvýšit dávku nitrendipinu. Byla rovněž hlášena interakce s dapsonem týkající se snížení jeho terapeutického účinku. Tato pozorování společně s *in vitro* údaji mohou naznačovat, že Ursogrix může indukovat enzymy cytochromu P450 3A. Nicméně u dobře navržených studií interakce s budesonidem, známým substrátem cytochromu P450 3A, nebyla indukce pozorována.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, zvyšují vylučování cholesterolu v játrech a tím mohou stimulovat tvorbu žlučových kamenů; tento efekt je opačný k působení tohoto léčivého přípravku při rozpouštění žlučových kamenů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O používání Ursogrixu těhotnými ženami nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu v časných stádiích březosti (viz bod 5.3). Proto by tento léčivý přípravek neměl být používán v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mohou být léčeny Ursogrixem pouze tehdy, pokud používají spolehlivou antikoncepci: je doporučena nehormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce s nízkou dávkou estrogenu. Avšak pacientky užívající tento léčivý přípravek k rozpouštění žlučových kamenů by měly používat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální perorální antikoncepce může zvyšovat tvorbu žlučových kamenů (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby musí být vyloučena možnost těhotenství.

Kojení

Podle několika zdokumentovaných případů kojících žen bylo množství Ursogrixu v mateřském mléce velmi nízké a u kojených dětí se nepředpokládají žádné nežádoucí účinky.

Fertilita

Studie u zvířat neprokázaly žádný účinek tohoto léčivého přípravku na fertilitu (viz bod 5.3). Údaje o vlivu na fertilitu u člověka po léčbě tímto léčivým přípravkem nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ursogrix 250 mg tvrdé tobolky nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících frekvencích: 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: kašovitá stolice nebo průjem.

Velmi vzácné: silná bolest v pravém nadbříšku během léčby PBC.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: kalcifikace žlučových kamenů; dekompenzace cirhózy jater (během léčby pokročilých stádií PBC), která částečně ustoupila po ukončení léčby.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: kopřivka.

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

V případě předávkování se může objevit průjem. Obecně platí, že jiné příznaky předávkování jsou nepravděpodobné, protože absorpce tohoto léčivého přípravku se stoupající dávkou klesá, a tudíž je ve větší míře vylučován stolicí.

Nejsou nutná žádná specifická opatření a související průjem je třeba léčit symptomaticky spolu s obnovením rovnováhy tekutin a elektrolytů.

Další informace pro zvláštní skupiny pacientů:

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami tohoto léčivého přípravku (28-30 mg/kg/den) u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou (užití off-label) byla spojena s vyšším počtem závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění žlučníku, žlučové kyseliny a deriváty, ATC kód: A05AA02

Žlučové kyseliny jsou nejdůležitější složky žluči a hrají roli při stimulaci produkce žluči. Žlučové kyseliny jsou také důležité pro udržení cholesterolu rozpuštěného ve žluči. U zdravých jedinců je poměr mezi koncentrací cholesterolu a žlučových kyselin ve žluči takový, že se cholesterol udržuje rozpuštěný po většinu dne. Takto se nemohou tvořit žlučové kameny (žluč je nelitogenní). U pacientů s cholesterolovými kameny ve žlučníku je tento poměr změněn a žluč je přesycena cholesterolem (žluč je litogenní). Po určité době může dojít k vysrážení krystalů cholesterolu a tvorbě žlučových kamenů. Tento léčivý přípravek může přeměnit litogenní žluč na nelitogenní a také postupně rozpouštět cholesterolové žlučové kameny.

Studie o vlivu tohoto léčivého přípravku na cholestázu u pacientů s poruchou drenáže žlučových cest a na klinické symptomy u pacientů s biliární cirhózou a cystickou fibrózou prokázaly u většiny pacientů rychlý pokles cholestatických známek v krvi (měřeno zvýšenou hladinou alkalické fosfatázy (ALP), GGT a bilirubinu) a pruritu stejně jako snížení únavy.

Pediatrická populace

Cystická fibróza

Z klinických studií jsou k dispozici dlouhodobé více než desetileté zkušenosti s tímto léčivým přípravkem u pediatrických pacientů s hepatobiliárními onemocněními spojenými s cystickou fibrózou (CFAHD). Je doloženo, že léčba s tímto léčivým přípravkem může omezit proliferaci žlučových cest, zastavit progresi histologicky patrného poškození, a dokonce dokáže zvrátit hepatobiliární změny, pokud je podáván v časných stádiích CFAHD. Aby byl účinek léčby optimalizován, je třeba začít s léčbou s tímto léčivým přípravkem, jakmile je diagnóza CFAHD stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přibližně 60-80 % kyseliny ursodeoxycholové se po perorálním podání rychle vstřebává pasivní difúzí v jejunu a horní části ilea a aktivním transportem v terminální části ilea.

Distribuce

Po absorpci přechází kyselina ursodeoxycholová do jater (existuje značný „first-pass-efekt“), kde je konjugována s glycinem nebo taurinem a následně vylučována do žlučových cest. V systémovém oběhu se vyskytuje pouze malá část kyseliny ursodeoxycholové a ta je vylučována ledvinami.

Po opakovaném podávání dosáhne koncentrace kyseliny ursodeoxycholové ve žluči po přibližně 3 týdnech ustáleného stavu: nicméně celková koncentrace kyseliny ursodeoxycholové nikdy není vyšší než přibližně 60 % celkové koncentrace žlučových kyselin ve žluči, a to ani při vysokých dávkách.

Biotransformace a eliminace

S výjimkou konjugace není kyselina ursodeoxycholová metabolizována. Avšak malé množství perorálně podávané kyseliny ursodeoxycholové podléhá bakteriální přeměně na kyselinu 7-keto-

lithocholovou nebo kyselinu lithocholovou po každé enterohepatální cirkulaci, přičemž v duodenu také probíhá bakteriální dekonjugace.

Vzhledem k tomu, že kyselina ursodeoxycholová, kyselina 7-keto-lithocholová a kyselina lithocholová jsou relativně špatně rozpustné ve vodě, vylučuje se velké množství žluči ve stolici. Absorbovaná kyselina ursodeoxycholová je rekonjugovaná v játrech; 80 % kyseliny lithocholové vytvořené v duodenu se vyloučí stolicí, ale zbývajících 20 % je sulfatováno po absorpci v játrech na nerozpustné lithocholové konjugáty, které jsou následně vylučovány žlučí a stolicí. Absorbovaná kyselina 7-keto-lithocholová se v játrech redukuje na kyselinu chenodeoxycholovou.

Kyselina lithocholová může způsobit cholestatické poškození jater, kdy játra nejsou schopna kyselinu lithocholovou sulfatovat. Ačkoli byla u některých pacientů zjištěna snížená schopnost sulfatovat kyselinu lithocholovou v játrech, prozatím neexistuje žádný klinický důkaz o tom, že cholestatické poškození jater může být spojeno s léčbou kyselinou ursodeoxycholovou.

Po ukončení léčby kyselinou ursodeoxycholovou koncentrace kyseliny ursodeoxycholové ve žluči po 1 týdnu rychle klesá na 5-10 % koncentrace v ustáleném stavu.

Biologický poločas kyseliny ursodeoxycholové činí přibližně 3,5-5,8 dne.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity u zvířat neprokázaly žádné toxické poškození.

Chronická toxicita

Studie subchronické toxicity u opic prokázaly hepatotoxické účinky u skupin, které dostávaly vyšší dávky. Tyto účinky se týkaly jednak funkčních změn (jako jsou změny v hodnotách jaterních enzymů), jednak morfologických změn, jako je proliferace žlučových, portální zánět a hepatocelulární nekróza. Tyto toxické účinky jsou přisuzovány nejpravděpodobněji kyselině lithocholové, metabolitu kyseliny ursodeoxycholové, která u opic (na rozdíl od lidí) není degradována. Klinické zkušenosti potvrzují, že popsané hepatotoxické účinky jsou u lidí bez zjevného významu.

Kancerogenní a mutagenní potenciál

Dlouhodobé studie u myši a potkanů neprokázaly, že má kyselina ursodeoxycholová kancerogenní potenciál. *In vitro* a *in vivo* testy na genotoxicitu byly u kyseliny ursodeoxycholové negativní.

Reprodukční toxicita

Ve studiích u potkanů se při vysokých dávkách 2000 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti vyskytly malformace ocásků.

U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, i když od dávky 100 mg/kg tělesné hmotnosti byly zjištěny embryotoxické účinky. Tento léčivý přípravek neměl žádný vliv na fertilitu potkanů a neměl žádný vliv na perinatální a postnatální vývoj mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob

Oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát (E 470B)

Tvrdá želatinová tobolka

Složení těla a víčka
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina (E 441)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tobolky jsou baleny v PVC/hliníkových blistrech.

10 tobolek v blistru. 5, 6 nebo 10 blisterů (50, 60 nebo 100 tobolek) je baleno do kartonové krabičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel: +371 67083 205

Fax: +371 67083 505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

43/519/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 6. 2021