

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ursofalk, 250 mg/5 ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml preparatu Ursofalk, zawiesina doustna (co stanowi jedną łyżkę miarową preparatu Ursofalk, zawiesina doustna) zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego (*Acidum ursodeoxycholicum*).

Pozostałe składniki: związki sodu (karmeloza sodowa, sodu chlorek, sodu cytrynian, sodu cyklaminian).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Wygląd: biała, jednorodna zawiesina doustna z małymi bąbelkami powietrza, o zapachu cytrynowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozpuszczanie kamieni cholesterolowych w pęcherzyku żółciowym u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego. Średnica kamieni nie może przekraczać 15 mm, złoży muszą być przepuszczalne dla promieni rentgenowskich (brak zacinienia w zdjęciu rentgenowskim – cholecystografia), czynność pęcherzyka żółciowego powinna być zachowana pomimo obecności kamieni.

Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC), pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie zależy od wskazania i jest następujące:

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych

Okolo 10 mg/kg mc./dobę kwasu ursodeoksycholowego, co odpowiada:

<u>Masa ciała</u>	<u>Pełna łyżka *</u>	<u>Odpowiednik w ml</u>
51 do 65 kg	2½	12,50
66 do 80 kg	3	15,00
81 do 100 kg	4	20,00
ponad 100 kg	5	25,00

*1 łyżka miarowa (do 5 ml zawiesiny doustnej) zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego.

Preparat Ursofalk, zawiesina doustna należy przyjmować wieczorem, przed snem. Preparat należy przyjmować regularnie.

Złogi żółciowe ulegają rozpuszczeniu po 6-24 miesiącach. Jeśli średnica złogów nie zmniejszy się w ciągu 12 miesięcy, produkt należy odstawić.

Skuteczność leczenia należy oceniać ultrasonograficznie lub radiologicznie co 6 miesięcy. W trakcie kolejnych wizyt należy kontrolować, czy złogi nie uległy zwapnieniu. Obecność zwapnień jest wskazaniem do przerywania stosowania produktu Ursofalk.

Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC)

Dawka dobową zależy od masy ciała i stanowi około 14±2 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała.

Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, preparat Ursofalk zawiesina doustna należy przyjmować w dawkach podzielonych na dobę. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem.

Masa ciała (kg)	Dawka dobowa (mg/kg mc.)	Łyżka miarowa* preparatu Ursofalk zawiesina doustna			
		<u>pierwsze 3 miesiące</u>			<u>późniejsza terapia</u>
		rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 x na dobę)
40 – 47	13 – 16	½	1	1	2 ½
48 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 80	12 – 16	1	1	2	4
81 – 95	13 – 16	1	2	2	5
96 – 115	13 – 16	2	2	2	6
Ponad 115		2	2	3	7

*1 łyżka miarowa (do 5 ml zawiesiny doustnej) zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego.

Preparat Ursofalk zawiesina doustna należy przyjmować zgodnie z dawkowaniem podanym powyżej. Preparat należy przyjmować regularnie.

Nie ma ograniczeń czasowych w przyjmowaniu produktu Ursofalk zawiesina doustna w pierwotnej marskości żółciowej wątroby.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując zmniejszoną dawkę dobową preparatu Ursofalk zawiesina doustna, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (zwiększając dawkę co tydzień) aż do uzyskania zalecanej dawki.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Ursofalk nie należy stosować u pacjentów z:

- ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych
- niedrożnością dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego)
- częstymi epizodami kolki żółciowej
- zwapniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w rtg
- osłabioną kurczliwość pęcherzyka żółciowego
- nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Ursofalk należy stosować pod nadzorem lekarza.

Należy kontrolować parametry czynnościowe wątroby – AspAT (GOT), AlAT (GPT) i γ -GT co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnej żółciowej marskości wątroby to monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną pierwotną żółciową marskością wątroby.

W przypadku stosowania produktu Ursofalk do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych:
Z myślą o ocenie skuteczności leczenia i wczesnym wykryciu zwapnień w obrębie złożeń żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złożeń. Zdjęcia (przeglądowe i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

Produktu Ursofalk, nie należy stosować, jeśli: pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złożeń, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa.

Stosowanie w leczeniu zaawansowanej pierwotnej żółciowej marskości wątroby:

Bardzo rzadko obserwowano dekompensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia.

W razie wystąpienia biegunki dawkę należy zmniejszyć, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać.

Jedna łyżka miarowa (do 5 ml) preparatu Ursofalk zawiesina doustna zawiera 0,50 mmoli (11,39 mg) sodu. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów stosujących kontrolowaną dietę sodową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu Ursofalk nie należy stosować równocześnie z cholestyraminą, kolestypolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i/lub inne związki glinu (tlenek glinu). Wymienione substancje wiążą kwas ursodeoksycholowy w jelicie i uniemożliwiają jego wchłanianie, co powoduje, że leczenie jest nieskuteczne. Jeśli stosowanie produktu zawierającego jedną z wymienionych substancji jest konieczne, Ursofalk należy przyjmować dwie godziny przed lub po zastosowaniu tego produktu.

Ursofalk może nasilać wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów leczonych cyklosporyną należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności skorygować dawkę cyklosporyny.

W pojedynczych przypadkach Ursofalk może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

Wykazano, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) antagonisty wapnia - nitrendypiny. Donoszono także o interakcji ze zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu. Powyższe obserwacje, wraz z wynikami badań in vitro, mogłyby wskazywać że kwas ursodeoksycholowy może indukować enzymy cytochromu P 450 3A. Jednak kontrolowane badania kliniczne wykazały, że kwas ursodeoksycholowy nie wywołuje istotnego efektu indukującego enzymy cytochromu P 450 3A.

Hormony estrogenowe oraz leki obniżające poziom cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat mogą nasilać kamicę żółciową, co jest działaniem przeciwnym do działania kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Brak jest dostatecznych danych na temat stosowania kwasu ursodeoksycholowego, szczególnie podczas pierwszego trymestru ciąży. Badania na zwierzętach wykazały ryzyko uszkodzenia płodu w

trakcie stosowania produktu Ursofalk we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Produktu Ursofalk, nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących Ursofalk w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową.

Należy wykluczyć możliwość zajścia w ciążę przed rozpoczęciem terapii.

Nie ma wystarczających danych na temat przechodzenia kwasu ursodeoksycholowego do mleka matki. Dlatego też, produktu Ursofalk nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeżeli leczenie produktem Ursofalk jest konieczne należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określa się według następującej klasyfikacji:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko / nieznana ($< 1/10000$ / częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia żołądka i jelit:

W badaniach klinicznych podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki.

Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W trakcie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych.

W trakcie leczenia ciężkiej pierwotnej marskości żółciowej wątroby bardzo rzadko obserwowano przypadki nasilenia objawów choroby wątroby, które częściowo ustępowały po zaprzestaniu terapii.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić biegunka. Przedawkowanie produktu jest mało prawdopodobne, ponieważ zwiększenie dawki powoduje pogorszenie wchłaniania kwasu ursodeoksycholowego, a tym samym zwiększenie jego ilości wydalonej z kałem.

W przypadku biegunki nie jest konieczne żadne specyficzne postępowanie; następstwa biegunki można leczyć objawowo, uzupełniając płyny i elektrolity.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne.

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty kwasów żółciowych.

Kod ATC: A05AA02 i A05B

Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci.

Po doustnym podaniu kwasu ursodeoksycholowego wysycenie żółci cholesterolem zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Złogi cholesterolowe stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów.

W świetle najnowszej wiedzy działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, kwas ursodeoksycholowy jest szybko wchłaniany w jelicie czczym i górnym odcinku jelita krętego w wyniku transportu biernego oraz w dystalnym odcinku jelita krętego w wyniku transportu czynnego. Wchłonięciu ulega 60-80% podanej dawki. Wchłonięty kwas ursodeoksycholowy jest niemal w całości sprzęgany w wątrobie z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie wydzielany do żółci. Około 60% kwasu ursodeoksycholowego jest metabolizowane w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę.

W zależności od dawki dobowej, zaburzeń czynności oraz kondycji wątroby obserwuje się zwiększenie gromadzenia (kumulacji) hydrofilnego kwasu ursodeoksycholowego w żółci oraz jednocześnie względne zmniejszenie ilości innych bardziej lipofilnych kwasów żółciowych.

Część kwasu ursodeoksycholowego jest rozkładana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-ketolitocholowego i kwasu lithocholowego. Kwas lithocholowy działa hepatotoksycznie i powoduje uszkodzenie miąższu wątroby u zwierząt wielu gatunków. U ludzi wchłaniana jest bardzo mała ilość kwasu lithocholowego. Po wchłonięciu, ulega on detoksykacji poprzez siarkowanie w wątrobie, następnie jest wydzielany do żółci i ostatecznie wydalaný z kałem.

Okres biologicznego półtrwania kwasu ursodeoksycholowego wynosi 3,5 - 5,8 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przewlekłych, przeprowadzonych na małpach, zaobserwowano hepatotoksyczny wpływ dużych dawek kwasu ursodeoksycholowego, wyrażający się zmianami czynnościowymi (w tym zmiany aktywności enzymów wątrobowych) i morfologicznymi, takimi jak proliferacja przewodów żółciowych, ogniskowe zapalenie wrotne i martwica komórek wątrobowych. Działanie toksyczne jest najprawdopodobniej związane z obecnością kwasu lithocholowego, metabolitu kwasu ursodeoksycholowego, który u małp nie ulega detoksykacji, w przeciwieństwie do organizmu ludzkiego.

Badania z długim okresem obserwacji, przeprowadzone na myszach i szczurach nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie kwasu ursodeoksycholowego.

Wyniki badań genotoksyczności kwasu ursodeoksycholowego prowadzonych w warunkach in vitro i in vivo były ujemne.

W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono, aby kwas ursodeoksycholowy wywierał działanie mutagenne.

Wpływ na rozrodczość i rozwój pourodzeniowy

Nieprawidłowości dotyczące budowy ogona u szczurów obserwowano jedynie po zastosowaniu dawki 2000 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała. W badaniach na królikach, nie obserwowano toksycznego działania na płód, jednak wykazano efekt embriotoksyczny (dawka 100 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała). Kwas ursodeoksycholowy nie wywierał wpływu na płodność szczurów i nie upośledzał rozwoju w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzoesowy, ksylitol, glicerol, Avicel RC-591 (celuloza mikrokrystaliczna + karmeloza sodowa), glikol propylenowy, sodu cytrynian, sodu cyklamian, kwas cytrynowy bezwodny, sodu chlorek, aromat cytrynowy (Givaudan PHL-134488), woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie znane.

6.3 Okres ważności

Produktu leczniczego przed otwarciem opakowania: 4 lata

Produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania: 4 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego o pojemności 300 ml z zakrętką PP, zawierająca 250 ml preparatu z dołączoną miarką o pojemności 5 ml w postaci łyżeczki PP do odmierzenia objętości: 5 ml, 2,5 ml, 1,25 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr Falk Pharma GmbH
Leinenweberstrasse 5
79108 Freiburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

.....

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

.....

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

.....