

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROURSAN

250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego (*Acidum ursodeoxycholicum*)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda, 250 mg

Biała, twarda kapsułka żelatynowa zawierająca biały granulat

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

- Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby;
- Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzuceniem żółci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki należy spożywać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu. Dawką zalecaną w rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych u dorosłych jest 2-5 kapsułek na dobę, w zależności od masy ciała (10 mg/kg mc. na dobę). Całą dawkę należy podawać jednorazowo wieczorem, przed snem.

Masa ciała	Kwas ursodeoksycholowy	Liczba kapsułek
Do 60 kg	500 mg	2
Do 80 kg	750 mg	3
Do 100 kg	1000 mg	4
Powyżej 100 kg	1250 mg	5

Długość leczenia oraz jego skuteczność zależą od wielkości kamieni żółciowych i wynosi od pół roku do dwóch lat. Leczenie należy przerwać, jeśli kamienie nie ulegną zmniejszeniu w ciągu roku. Należy przeprowadzać badania aktywności aminotransferaz w surowicy krwi w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia, w czterotygodniowych odstępach. Jeśli wyniki nie są zgodne z normą, zaleca się obniżenie dawki preparatu Proursan. Stan rozpuszczania kamieni powinien być monitorowany USG w odstępach sześciomiesięcznych. Po rozpuszczeniu kamieni zaleca się kontynuowanie leczenia przez 3 miesiące w celu całkowitego rozpuszczenia złogów.

W zapaleniu błony śluzowej, spowodowanym zarzucaniem żółci, zaleca się stosowanie jednej kapsułki na dobę (250 mg), podawanej wieczorem przed snem. Długość leczenia w tym wskazaniu wynosi 10-14 dni.

W pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby stosuje się 13-15 mg/kg mc. w 2-3 dawkach podzielnych.

U dzieci powyżej 2 lat życia dawkę ustala się indywidualnie. Zalecana dawka wynosi 10-20 mg/kg masy ciała na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;
- ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych;
- niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego;
- zaawansowane stadium marskości wątroby;
- choroby zapalne jelit;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby;

Nie należy stosować preparatu, jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, jeśli występują zwapnienia w obrębie złogów, jeśli czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub jeśli często występuje kolka żółciowa

Nie stosować u dzieci poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Parametry czynności wątroby – AspAT (GOT), A1AT(GTP) i γ -GT należy kontrolować co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Z myślą o ocenie skuteczności leczenia i wczesnym wykryciu zwapnień w obrębie złogów żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złogów. Zdjęcia (prześwietlone i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Preparaty obniżające stężenie lipidów (np. cholestyramina, kolestypol) oraz preparaty zobojętniające, zawierające wodorotlenek glinu, mogą zmniejszyć wchłanianie preparatu Prousan, a przez to zmniejszać jego działanie. Nie zaleca się podawania preparatu Prousan u osób stosujących preparaty obniżające stężenie lipidów (np. klofibrat, bezafibrat, probukol). Preparaty te zwiększają wydzielanie cholesterolu do żółci, a przez to obniżają efektywność leczenia. Doustne środki antykoncepcyjne, estrogeny oraz dieta z niską zawartością błonnika i wysoką zawartością cholesterolu zmniejszają skuteczność leczenia.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach wykazały ryzyko uszkodzenia płodu w trakcie stosowania preparatu. Ze względu na brak dokładnych badań przeprowadzonych u ludzi, kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować preparat tylko z równoczesnym stosowaniem środków antykoncepcyjnych. Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Brak wystarczających danych na temat przechodzenia kwasu ursodeoksycholowego do mleka matki. Preparatu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak wystarczających danych na temat wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działanie niepożądane

bardzo często: u ponad 1 na 10 pacjentów

często: u ponad 1 na 100 pacjentów

niezbyt często: u ponad 1 na 1000 pacjentów

rzadko: u ponad 1 na 10 000 pacjentów

bardzo rzadko: w jednym przypadku na 10 000 pacjentów , w tym pojedyncze przypadki

Zaburzenia żołądka i jelit:

W badaniach klinicznych często zgłaszano jasne stolce lub biegunkę podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego.

Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby występował silny ból w prawym kwadracie 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 obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić biegunka. Przedawkowanie preparatu jest mało prawdopodobne, ponieważ zwiększenie dawki powoduje pogorszenie wchłaniania kwasu ursodeoksycholowego, a tym samym zwiększenie części dawki wydalanej z kałem.

W przypadku wystąpienia biegunki należy zmniejszyć dawkę preparatu. Utrzymywanie się biegunki jest wskazaniem do przerywania leczenia. Nie jest konieczne szczególne postępowanie; następstwa biegunki można leczyć objawowo, uzupełniając płyny i elektrolity.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kwas ursodeoksycholowy jest 7-beta epimerem kwasu chenodeoksycholowego. Jest on hydrofilnym kwasem żółciowym, naturalnie występującym w żółci ptaków, ssaków, w tym i człowieka. W porównaniu z innymi kwasami żółciowymi jest prawie nietoksyczny. Stosowany jest jako rozpuszczalnik cholesterolowych kamieni żółciowych oraz w chorobach wątroby związanych z zastojem żółci (cholestazą)- patrz punkt 4.1. Wskazania do stosowania.

Mechanizm działania kwasu ursodeoksycholowego jako rozpuszczalnika cholesterolowych kamieni żółciowych nie został całkowicie wyjaśniony. Dowiedziono, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza objętość żółci i jej nasycenie cholesterolem, co jest wynikiem zmniejszania wydzielania cholesterolu do żółci. Kwas ursodeoksycholowy prawdopodobnie zmniejsza także syntezę cholesterolu w wątrobie. Możliwe jest także, że zmniejsza jelitowe wchłanianie cholesterolu. Te dwa mechanizmy nie zostały jeszcze potwierdzone u ludzi. Jest możliwe, że głównym skutkiem działania kwasu ursodeoksycholowego jest zmniejszenie transportu cholesterolu do hepatocytów żółciowych. Według danych z piśmiennictwa, objawy pooperacyjnego, żółciowego refluksowego zapalenia błony śluzowej żołądka są często związane z refluksiem kwasów żółciowych do pozostałych części żołądka. Leczenie kwasem ursodeoksycholowym zmniejsza udział endogennych kwasów żółciowych w refluksie i zwiększa udział kwasu ursodeoksycholowego. W ten sposób zmniejsza się bóle gastryczne, nudności oraz wymioty z żółcią, nie zmieniając stanu błony śluzowej żołądka. W niektórych przypadkach znacząco obniżył się poziom trójacylogliceroli we krwi.

Kwas ursodeoksycholowy poprawia stan kliniczny i laboratoryjne parametry zastój żółci (cholestazy) bez względu na jej etiologię. Najnowsze badania potwierdzają, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza komplikacje i niewydolność wątroby w pierwotnej marskości wątroby, umożliwiając transplantację wątroby jako ostateczne rozwiązanie lecznicze.

Mechanizm działania kwasu ursodeoksycholowego nie został wyjaśniony. Nie zostały zaakceptowane poglądy, według których hydrofilny kwas ursodeoksycholowy, zastępując w żółci endogenne hydrofobowe toksyczne kwasy żółciowe, chroni w ten sposób wątrobę. Uważa się, że bezpośredni skutek ochronny kwasu ursodeoksycholowego na wątrobę polega na blokadzie receptorów kwasów żółciowych na błonie hepatocytów lub na stabilizacji tej błony na

skutek bezpośredniego wchłonięcia kwasu ursodeoksycholowego. Przypuszczalnym skutkiem tej fizykochemicznej reakcji kwasu ursodeoksycholowego na błonę komórki jest hamowanie syntezy cholesterolu.

Pewne znaczenie przypisywane jest choleretycznemu działaniu kwasu ursodeoksycholowego w wypadku wzmożonego wydalania substancji toksycznych z wątroby w wyniku zwiększonego wydzielania żółci. Inne preparaty, pobudzające wydzielanie żółci, nie działają tak korzystnie jak kwasu ursodeoksycholowego. Niektórzy autorzy podkreślają immunologiczne działanie kwasu ursodeoksycholowego, polegające na redukowaniu antygenów HLA w nabłonku dróg żółciowych i w hepatocytach. Zaobserwowano także spadek IgM oraz obniżenie miana antygenu u leczonych pacjentów z pierwotną marskością wątroby.

Ochronne działanie kwasu ursodeoksycholowego można podsumować w 5 punktach (Heuman D.M., et al.: Gastroenterology 104, 6 . 1870, 1993);

1. Ubytek toksycznych endogennych kwasów żółciowych na skutek współzawodniczącego hamowania ich absorpcji w jelitach;
2. Współzawodniczące hamowanie wydzielania toksycznych endogennych kwasów żółciowych do żółci;
3. Zaburzenie toksycznego działania kwasów żółciowych w krytycznych fazach metabolizmu komórkowego;
4. Pobudzenie wydzielania żółci, prowadzące do rozcieńczania toksycznych endogennych kwasów żółciowych w drogach żółciowych
5. Bezpośrednie działanie stabilizujące na błony hepatocytów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas ursodeoksycholowy po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany, głównie w jelicie czczym i proksymalnym odcinku jelita krętego, gdzie podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie. Jest wiązany z gliceryną i tauryną i wydalany z wątroby razem z żółcią. Maksymalne stężenie występuje po 30-60 min. po podaniu. W leczeniu kwasu chenodeoksycholowego stanowi ok. 70-90% wszystkich kwasów żółciowych. W leczeniu kwasem ursodeoksycholowym, ten kwas żółciowy stanowi jedynie 50% wszystkich kwasów żółciowych. W jelitach kwas ursodeoksycholowy jest uwalniany z koniugatów i ulega dehydroksylacji do kwasu lithocholowego. Kwas ten jest transportowany do wątroby przez krążenie wątrobowe i zamieniany z powrotem na kwas chenodeoksycholowy i kwas ursodeoksycholowy. W czasie tej

przemiany, podczas leczenia kwasem ursodeopksylowym, ilość kwasu lithocholowego jest znacząca. Kwas lithocholowy jest częściowo wiązany przez anion siarczanowy i następnie sprzęgany z glicyną i tauryną oraz wydalany do żółci. Pochodne te są wchłaniane w jelitach z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak przedklinicznych danych istotnych dla lekarza przepisującego lek, które nie byłyby wymienione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz składników pomocniczych

Skrobia kukurydziana

Żelowana skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC /Aluminium w tekturowym pudełku .

10 szt. - 1 blister po 10 szt.

50 szt. - 5 blistrów po 10 szt.

100 szt. - 10 blistrów po 10 szt.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS. Praha a.s

Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 10457

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

22.04.2004, 03.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.2.2010