SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

URSOMED 250 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

URSOMED 250 mg tvrdé kapsuly sú biele kapsuly veľkosti „0“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov v žlčníku. Žlčové kamene nesmú byť väčšie ako 15 mm a na röntgenovej snímke sa nesmú prejavovať tieňom. Žlčník musí byť napriek žlčovým kameňom funkčný.

Liečba biliárnej refluxnej gastritídy.

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cirhózy, pokiaľ nie je prítomná dekompenzovaná cirhóza pečene.

Pediatrická populácia
Hepatobiliárne poruchy u detí s cystickou fibrózou vo veku od 6 rokov do 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pre rôzne indikácie sa odporúča nasledovná denná dávka:

Rozpúšťanie cholesterolových žlčových kameňov:
Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a je približne 10 mg kyseliny ursodeoxycholovej/kg telesnej hmotnosti.

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Tvrdé kapsuly URSOMED
		Večer (1 x denne)
do 60		500 mg
61 – 80	9 – 12	750 mg*
81 – 100	10 – 12	1 000 mg
nad 100		1 250 mg*

* pri dávkach 750 mg a 1 250 mg môže byť potrebné kombinovať kapsuly URSOMED 250 mg a URSOMED 500 mg.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny 1-krát denne večer pred spaním.
Kapsuly sa musia užívať pravidelne.

Rozpustenie žlčových kameňov trvá zvyčajne 6 až 24 mesiacov. Ak nedôjde k zmenšeniu žlčových kameňov po 12 mesiacoch, liečba sa má ukončiť.
Úspešnosť liečby sa má kontrolovať sonograficky alebo röntgenologicky každých 6 mesiacov.
Pri následných vyšetreniach sa má okrem iného sledovať, či nedošlo ku kalcifikácii kameňov. V takom prípade sa musí liečba ukončiť.

Liečba biliárnej refluxnej gastritídy
1 kapsulu URSOMED 250 mg denne večer pred spaním prehltnúť celú a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

Na liečbu biliárnej refluxnej gastritídy sa URSOMED 250 mg užíva spravidla 10 – 14 dní.
Vo všeobecnosti závisí trvanie liečby od priebehu ochorenia. O dĺžke liečby rozhoduje v jednotlivých prípadoch ošetrujúci lekár.

Symptomatická liečba primárnej biliárnej cirhózy (PBC)
Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje sa od 12 do 16 mg kyseliny ursodeoxycholovej/kg telesnej hmotnosti.

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa musí URSOMED užívať v rozdelených dávkach počas dňa.
Ak sa zlepší funkcia pečene, denná dávka sa môže užiť 1-krát denne, prednostne večer.

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Tvrdé kapsuly URSOMED			
		Dávkovanie počas prvých 3 mesiacov			Dávkovanie po prvých 3 mesiacoch
		Ráno	Napoludnie	Večer	Večer (1 x denne)
47 – 62	12 – 16	250 mg	250 mg	250 mg	750 mg*
63 – 78	13 – 16	250 mg	250 mg	500 mg	1 000 mg
79 – 93	13 – 16	250 mg	500 mg	500 mg	1 250 mg*
94 – 109	14 – 16	500 mg	500 mg	500 mg	1 500 mg
nad 110		500 mg	500 mg	750 mg*	1 750 mg*

* pri dávkach 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg môže byť potrebné kombinovať kapsuly URSOMED 250 mg a URSOMED 500 mg.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Kapsuly sa musia užívať pravidelne.

Užívanie URSOMEDU pri primárnej biliárnej cirhóze nie je časovo ohraničené.

Pediatrická populácia
Deti s cystickou fibrózou vo veku od 6 rokov do 18 rokov:
Dávka 20 mg/kg/deň rozdelená do 2 až 3 dávok a v prípade potreby s ďalším zvýšením na 30 mg/kg/deň.

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg)	Tvrdé kapsuly URSOMED		
		Ráno	Napoludnie	Večer
20 – 29	17 – 25	250 mg	--	250 mg
30 – 39	19 – 25	250 mg	250 mg	250 mg
40 – 49	20 – 25	250 mg	250 mg	500 mg
50 – 59	21 – 25	250 mg	500 mg	500 mg
60 – 69	22 – 25	500 mg	500 mg	500 mg
70 – 79	22 – 25	500 mg	500 mg	750 mg*
80 – 89	22 – 25	500 mg	750 mg*	750 mg*
90 – 99	23 – 25	750 mg*	750 mg*	750 mg*
100 – 109	23 – 25	750 mg*	750 mg*	1 000 mg
nad 110		750 mg*	1 000 mg	1 000 mg

* pri dávke 750 mg môže byť potrebné kombinovať kapsuly URSOMED 250 mg a URSOMED 500 mg.

4.3 Kontraindikácie

URSOMED sa nemá užívať u pacientov s:
- precitlivenosťou na liečivo, iné žlčové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- akútnym zápalom žlčníka alebo žlčových ciest,
- oklúziou žlčových ciest (oklúziou celého žlčovodu alebo vývodu žlčníka),
- častými epizódami žlčníkovej koliky,
- rádiologicky nepriehľadnými kalcifikovanými žlčovými kameňmi,
- poškodenou kontraktilitou žlčníka.

Pediatrická populácia
Neúspešná chirurgická liečba (portoenterostómia) alebo neúspešné obnovenie prietoku žlče u detí s atréziou žlčových ciest.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

URSOMED sa má užívať len pod lekárskym dohľadom.

Ošetrujúci lekár má počas prvých 3 mesiacov liečby každé 4 týždne monitorovať funkčné parametre pečene AST (SGOT), ALT (SGPT) a GGT (γ-GT), potom každé 3 mesiace. Okrem toho, že

monitorovanie umožní identifikovať medzi pacientmi liečenými na primárnu biliárnu cirhózu pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu a tých, ktorí na liečbu neodpovedajú, umožní tiež včas zachytiť potenciálne poškodenie pečene, najmä u pacientov s pokročilým štádiom primárnej biliárnej cirhózy.

Pri použití na rozpustenie cholesterolových žlčových kameňov:
Na posúdenie účinkov liečby a včasné odhalenie akejkoľvek kalcifikácie žlčových kameňov je potrebné, v závislosti od veľkosti kameňov, 6 až 10 mesiacov po začatí liečby žlčník vizuálne vyšetriť (perorálnou cholecystografiiou) s celkovými a oklúznymi náhľadmi v horizontálnej a vertikálnej polohe (kontrola ultrazvukom).

URSOMED sa nemá použiť ak sa žlčník nedá vizuálne vyšetriť na RTG snímkach, alebo v prípadoch kalcifikovaných žlčových kameňov, pri narušenej kontraktilite žlčníka alebo pri častých epizódach žlčníkovej koliky.

U pacientok užívajúcich URSOMED na rozpúšťanie žlčových kameňov sa má používať účinná nehormonálna antikoncepcia, pretože hormonálne perorálne kontraceptíva môžu zvýšiť biliárnu litiázu (pozri časť 4.5 a 4.6).

Pri použití na liečbu pokročilého štádia primárnej biliárnej cirhózy:
Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola pozorovaná dekompenzácia hepatálnej cirhózy, ktorá po prerušení liečby čiastočne ustúpila.

V zriedkavých prípadoch sa môžu klinické príznaky na začiatku liečby zhoršiť, napr. môže sa zintenzívniť svrbenie. V takýchto prípadoch sa má dávka znížiť na jednu 250 mg kapsulou denne a potom sa dávka postupne zvyšuje, až kým sa opäť nedosiahne požadovaná dávka podľa dávkovacej schémy tak, ako je to uvedené v časti 4.2.

Ak sa vyskytne hnačka, musí sa dávka znížiť a v prípade pretrvávajúcej hnačky sa má liečba ukončiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

URSOMED sa nemá podávať súbežne s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý a/alebo smektit (oxid hlinitý), pretože tieto látky viažu kyselinu ursodeoxycholovú v čreve, a tým inhibujú jej absorpciu a účinnosť. Ak je potrebné použitie lieku obsahujúceho niektorú z týchto látok, musí sa užiť aspoň 2 hodiny pred alebo po užití URSOMEDU.

Kyselina ursodeoxycholová môže ovplyvňovať absorpciu cyklosporínu z čreva. U pacientov liečených cyklosporínom sa musí preto kontrolovať koncentrácia tohto liečiva v krvi, a ak je to nevyhnutné, má sa upraviť dávka cyklosporínu.

V ojedinelých prípadoch môže URSOMED znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné použitie kyseliny ursodeoxycholovej (500 mg/deň) a rosuvastatínu (20 mg/deň) k zvýšeniu hladín rosuvastatínu v plazme. Klinický význam tejto interakcie a interakcií týkajúcich sa iných statínov nie je známy.

Preukázalo sa, že kyselina ursodeoxycholová znižuje maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) a plochu pod krivkou (AUC) antagonistu kalciového kanála nitrendipínu u zdravých dobrovoľníkov. Odporúča sa dôsledné monitorovanie výsledkov súbežného užívania nitrendipínu a kyseliny ursodeoxycholovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávky nitrendipínu. Hlásila sa tiež interakcia so zníženým terapeutickým účinkom dapsónu. Tieto pozorovania spolu s *in vitro* nálezmi môžu naznačovať možnosť, že kyselina ursodeoxycholová indukuje enzýmy cytochrómu P450 3A. Avšak takáto indukcia nebola pozorovaná

v dobre dizajnovanej interakčnej štúdii s budezonidom, ktorý je známym substrátom cytochrómu P450 3A.

Estrogénne hormóny a látky znižujúce cholesterol v krvi, ako je klofibrát, zvyšujú sekréciu pečeňového cholesterolu a z toho dôvodu môžu stimulovať biliárnu litiázu, čo je opačný účinok, ako má kyselina ursodeoxycholová používaná na rozpúšťanie žlčových kameňov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Nie sú k dispozícii alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití kyseliny ursodeoxycholovej u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu v ranom štádiu gravidity (pozri časť 5.3).

URSOMED sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.
Pred začiatkom liečby sa musí vylúčiť prípadná gravidita.

Dojčenie
Na základe niekoľkých zdokumentovaných prípadov u žien, ktoré počas dojčenia užívali kyselinu ursodeoxycholovú sa ukázalo, že hladiny kyseliny ursodeoxycholovej v materskom mlieku sú veľmi nízke a pravdepodobne sa nedajú očakávať žiadne nežiaduce reakcie u dojčených detí.

Fertilita
Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv kyseliny ursodeoxycholovej na fertilitu (pozri časť 5.3). Údaje o vplyve kyseliny ursodeoxycholovej na fertilitu ľudí nie sú k dispozícii.
Ženy v reprodukčnom veku možno liečiť, len ak súčasne používajú spoľahlivú antikoncepciu: odporúča sa nehormonálna antikoncepcia alebo perorálna antikoncepcia s nízkou dávkou estrogénu. U pacientok užívajúcich URSOMED na rozpúšťanie žlčových kameňov sa však má používať účinná nehormonálna antikoncepcia, pretože hormonálna perorálna antikoncepcia môže zvyšovať biliárnu litiázu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

URSOMED nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov je založené na nasledujúcich údajoch o frekvencii výskytu:
Veľmi časté (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Poruchy gastrointestinálneho traktu
V klinických štúdiách boli počas liečby kyselinou ursodeoxycholovou časté hlásenia bledých stolíc alebo hnačky.
Počas liečby primárnej biliárnej cirhózy sa veľmi zriedkavo vyskytli silná bolesť v pravej hornej časti brucha.

Poruchy pečene a žlčových ciest
Počas liečby kyselinou ursodeoxycholovou sa veľmi zriedkavo môže vyskytnúť kalcifikácia žlčových kameňov.
Počas liečby pokročilých štádií primárnej biliárnej cirhózy sa vo veľmi zriedkavých prípadoch pozorovala dekompenzácia cirhózy pečene, ktorá čiastočne ustúpila po ukončení liečby.

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Veľmi zriedkavo sa môže vyskytnúť urtikária.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní sa môže vyskytnúť hnačka. Vo všeobecnosti iné príznaky predávkovania nie sú pravdepodobné, pretože zvyšovanie dávky kyseliny ursodeoxycholovej znižuje jej absorpciu, a preto sa viac liečiva vylúči stolicou.

Nie sú potrebné žiadne protiopatrenia a následky hnačky sa majú liečiť symptomaticky obnovením rovnováhy tekutín a elektrolytov.

Ďalšie opatrenia týkajúce sa osobitných skupín pacientov
Dlhodobá liečba vysokými dávkami (28 – 30 mg/kg/deň) kyseliny ursodeoxycholovej u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou (použitie mimo schválených indikácií) sa spájala s vyšším výskytom závažných nežiaducich účinkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na žlčové cesty a pečeň, lieky obsahujúce žlčové kyseliny, ATC kód: A05AA02.

Kyselina ursodeoxycholová je hydrofilná žlčová kyselina, ktorá je v malej koncentrácii súčasťou ľudskej žlče.

U pacientov so žlčovými kameňmi s negatívnym röntgenovým nálezom pridanie kyseliny ursodeoxycholovej zvyšuje rozpustnosť cholesterolu v žlči. Toto sa dosiahne zvýšením množstva kyseliny ursodeoxycholovej v žlči a celkového objemu žlče. Kyselina ursodeoxycholová okrem toho znižuje absorpciu cholesterolu v čreve. K postupnému rozpusteniu cholesterolových žlčových kameňov dochádza pravdepodobne disperziou cholesterolu a vytváraním tekutých kryštálov.

Pri liečbe pacientov s primárnou biliárnou cirhózou sa preukázalo niekoľko rôznych mechanizmov účinku. Zmena zloženia žlče so znížením toxických, endogénnych prevažne lipofilných žlčových kyselín a zvýšenie kyseliny ursodeoxycholovej sa považujú za najdôležitejšie. Okrem toho je stimulovaný prietok žlče, ktorý má za následok rýchlejšiu konverziu žlčových kyselín. Následná absorpcia v čreve napr. kyseliny cholovej a iných metabolitov žlčovej kyseliny je znížená. Kyselina ursodeoxycholová má *in vitro* aj priamy ochranný účinok na hepatocyty.

Pediatrická populácia
Cystická fibróza
U pediatrických pacientov s poruchou pečene a žlčových ciest spojenou s cystickou fibrózou (cystic fibrosis associated hepatobiliary disorders, CFAHD) liečených kyselinou ursodeoxycholovou sú dostupné dlhodobé klinické skúsenosti z obdobia 10 rokov a viac. Existuje dôkaz, že liečba kyselinou ursodeoxycholovou môže znížiť proliferáciu buniek žlčovodu, zastaviť progresiu histologicky preukázaného poškodenia tkanív a dokonca aj zvrátiť zmeny na pečeni a žlčových cestách, ak sa podá v ranom štádiu CFAHD. V záujme optimalizácie liečebného účinku sa má liečba kyselinou ursodeoxycholovou začať ihneď po stanovení diagnózy CFAHD.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Po perorálnom podaní sa kyselina ursodeoxycholová pasívnym transportom rýchlo absorbuje v jejune a hornej časti ilea a aktívnym transportom v dolnej časti ilea. Rýchlosť absorpcie je závislá na dávke a znižuje sa so zvyšovaním dávok. Po absorpcii v čreve je žlčová kyselina takmer úplne konjugovaná v pečeni s aminokyselinami glycínom a taurínom a potom je vylúčená žlčou. Metabolizmus pri prvom prechode pečeňou je v intervale 50 – 75 %.

Distribúcia
Hydrofilnejšia kyselina ursodeoxycholová sa hromadí v žlči v závislosti od dennej dávky, prebiehajúceho ochorenia alebo od stavu pečene. Súčasne sa pozoroval pokles iných lipofilnejších žlčových kyselín.

Eliminácia
V čreve sa kyselina ursodeoxycholová odbúrava bakteriálne na 7-keto-litocholovú a litocholovú kyselinu. Litocholová kyselina je hepatotoxická a u viacerých živočíšnych druhov vyvoláva poškodenie parenchýmu pečene. U ľudí sa absorbuje len v malých množstvách, toto absorbované množstvo sa detoxikuje sulfatáciou v pečeni a následne sa vylučuje žlčou a nakoniec stolicou.
Biologický polčas kyseliny ursodeoxycholovej je 3,5 – 5,8 dní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna a chronická toxicita
Predklinické údaje získané na základe štúdie toxicity po jednorazovom podaní a po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Toxické účinky na pečeň pozorované u opíc po vysokých dávkach kyseliny ursodeoxycholovej sú spôsobené metabolitom, kyselinou litocholovou, ktorá (na rozdiel od ľudí) nie je u opíc detoxikovaná (pozri časť 5.2).
Klinická skúsenosť pri terapeutických indikáciách naznačuje, že toxické účinky na pečeň nie sú relevantné pri použití u ľudí.

Kancerogénny a mutagénny potenciál
V dlhodobých pokusoch na potkanoch a myšiach sa neodhalili žiadne dôkazy o kancerogénnom účinku kyseliny ursodeoxycholovej.
Genetické toxikologické testy *in vitro* a *in vivo* s kyselinou ursodeoxycholovou boli negatívne.
Testy s kyselinou ursodeoxycholovou neodhalili žiadne dôkazy svedčiace o mutagénnych účinkoch.

Reprodukčná toxicita
Štúdie reprodukčnej toxicity odhalili embryotoxické účinky kyseliny ursodeoxycholovej (od dávky 100 mg/kg) u králikov a teratogénne účinky pri dávke 2 000 mg/kg u potkanov. Plodnosť a peri-/postnatálny vývoj potomstva u potkanov neboli ovplyvnené.
Perorálne podávanie 1,5 g kyseliny ursodeoxycholovej/kg telesnej hmotnosti u myší a 2,0 g kyseliny ursodeoxycholovej/kg telesnej hmotnosti u potkanov spôsobilo zníženie hmotnostného prírastku brezivej

samice a nižšie priemerné hmotnosti živých plodov. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o použití kyseliny ursodeoxycholovej počas gravidity u ľudí, obzvlášť v prvom trimestri.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:
stearát horečnatý
kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Obal kapsuly:
oxid titaničitý (E171)
želatína

6.2 Inkompatibility

Nevzťahuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/ALU): 50, 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.
E. Belluša 4
921 01 Piešťany
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

43/0284/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. august 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2020