

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ursofalk, 250 mg/5 ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny doustnej zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) (*Acidum ursodeoxycholicum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml produktu leczniczego Ursofalk w postaci zawiesiny doustnej zawiera 7,5 mg kwasu benzoesowego, 50 mg glikolu propylenowego, 11 mg sodu oraz aromat cytrynowy (Givaudan PHL-134488, zawiera cytral, cytronellol, d-limonen, geraniol, linalol, etanol i siarczyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Wygląd: biała, jednorodna zawiesina doustna z małymi pęcherzykami 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 (cholecystografia - brak zacielenia w zdjęciu rentgenowskim), czynność pęcherzyka żółciowego powinna być zachowana pomimo obecności kamieni.

Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. Primary Biliary Cholangitis (PBC)) pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia dotyczące wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (mukowiscydozy) u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie zależy od wskazania i jest następujące:

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych

Około 10 mg/kg mc./dobę kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), co odpowiada:

<u>Masa ciała</u>	<u>Pełna miarka*</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 miarka (do 5 ml zawiesiny doustnej) zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA).

Produkt leczniczy Ursofalk zawiesina doustna należy przyjmować wieczorem, przed snem. Lek należy przyjmować regularnie.

Złogi żółciowe ulegają rozpuszczeniu po 6-24 miesiącach. Jeśli średnica złogów nie zmniejszy się w ciągu 12 miesięcy, produkt leczniczy 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 przerwania stosowania produktu leczniczego Ursofalk.

Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC)

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

Przez pierwsze 3 miesiące leczenia produkt leczniczy 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.)	Miarka* produktu 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	$\frac{1}{2}$	1	1	$2 \frac{1}{2}$
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 miarka (do 5 ml zawiesiny doustnej) zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA).

Tabela przeliczeń:

	<u>Zawiesina doustna</u> (odpowiednik w ml)	<u>Kwas ursodeoksycholowy</u> (odpowiednik w mg)
1 miarka	5 ml	250 mg
$\frac{3}{4}$ miarki	3,75 ml	187,5 mg
$\frac{1}{2}$ miarki	2,5 ml	125 mg
$\frac{1}{4}$ miarki	1,25 ml	62,5 mg

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

Nie ma ograniczeń czasowych przyjmowania produktu leczniczego Ursofalk zawiesina doustna w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (PBC).

W rzadkich przypadkach, u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując zmniejszoną dawkę dobową produktu leczniczego Ursofalk zawiesina doustna, a następnie stopniowo zwiększać dawkę produktu (zwiększając dawkę co tydzień) aż do uzyskania zalecanej dawki.

Dzieci i młodzież

Dzieci ze zwłóknieniem torbielowatym (mukowiscydozą) w wieku od 1 miesiąca do 18 lat:

20 mg/kg mc./dobę w 2-3 dawkach podzielonych, o ile to konieczne z dalszym zwiększeniem dawki do 30 mg/kg mc./dobę.

Bardzo rzadko, gdy dotyczy to dzieci o masie ciała poniżej 10 kg, należy stosować dostępne na rynku strzykawki jednorazowego użytku.

W ulotce dołączonej do opakowania podano następujące informacje dla pacjenta:

U dzieci o masie ciała poniżej 10 kg pojedyncze dawki powinny być odmierzane za pomocą strzykawki, ponieważ dołączona miarka nie wskazuje objętości poniżej 1,25 ml. Należy używać jednorazowych 2 ml strzykawek z podziałką 0,1 ml. Uwaga: Strzykawki jednorazowego użytku nie są dołączone do opakowania, należy je zatem nabyć w aptece.

W celu podania wymaganej dawki przy użyciu strzykawki należy:

1. Wstrząsnąć butelką przed otwarciem.
2. Wlać niewielką ilość zawiesiny do dołączonej miarki.
3. Pobrać do strzykawki nieco więcej zalecanej objętości zawiesiny.
4. Postukać palcami w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza z pobranej zawiesiny.
5. Sprawdzić czy w strzykawce znajduje się odpowiednia objętość zawiesiny, w razie potrzeby dostosować.
6. Ostrożnie podać zawartość strzykawki bezpośrednio do ust dziecka.

Nie wkładać strzykawki do butelki. Nie wlewać z powrotem niezużytej zawiesiny ze strzykawki lub z miarki do butelki.

**Dawkowanie u dzieci o masie ciała do 10 kg przy użyciu jednorazowej strzykawki jako miarki:
20 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA)/kg mc./dobę**

Masa ciała (mc.) (kg)	Ursofalk zawiesina doustna (ml)	
	rano	wieczorem
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

**Dawkowanie u dzieci o masie ciała powyżej 10 kg przy użyciu dołączonej miarki:
20-25 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA)/kg mc./dobę**

Masa ciała (mc.) (kg)	Dawka dobową UDCA (mg/kg mc.)	Miarka* produktu Ursofalk 250 mg/5ml zawiesina doustna	
		rano	wieczorem
11 – 12	21-23	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
13 – 15	21-24	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$
16 – 18	21-23	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$
19 – 21	21-23	$\frac{3}{4}$	1
22 – 23	22-23	1	1

24 – 26	22-23	1	1¼
27 – 29	22-23	1¼	1¼
30 – 32	21-23	1¼	1½
33 – 35	21-23	1½	1½
36 – 38	21-23	1½	1¾
39 – 41	21-22	1¾	1¾
42 – 47	20-22	1¾	2
48 – 56	20-23	2¼	2¼
57 – 68	20-24	2¾	2¾
69 – 81	20-24	3¼	3¼
82 – 100	20-24	4	4
>100		4½	4½

Tabela przeliczeń:

	<u>Zawiesina doustna</u> (odpowiednik w ml)	<u>Kwas ursodeoksycholowy</u> (odpowiednik w mg)
1 miarka	5 ml	250 mg
¾ miarki	3,75 ml	187,5 mg
½ miarki	2,5 ml	125 mg
¼ miarki	1,25 ml	62,5 mg

4.3. Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Ursofalk nie należy stosować u pacjentów:

- z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych;
- z niedrożnością dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego);
- z częstymi epizodami kolki żółciowej;
- ze zwapniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w rtg;
- z osłabioną kurczliwością pęcherzyka żółciowego;
- z nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dzieci i młodzież:

- nieudana portoenterostomia lub bez uzyskania dobrego przepływu żółci u dzieci z atrezią dróg żółciowych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy 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 pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) to monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC).

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ursofalk zawiesina doustna 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 (prześwietlone i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

Produktu leczniczego Ursofalk zawiesina doustna 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.

U pacjentek przyjmujących Ursofalk zawiesina doustna w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych zaleca się stosowanie skutecznych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży, ponieważ hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać tworzenie się kamieni żółciowych (patrz punkt 4.5 i 4.6).

Stosowanie w leczeniu zaawansowanego pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC):

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

W przypadku zastosowania produktu leczniczego Ursofalk zawiesina doustna w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC), w rzadkich przypadkach objawy, takie jak np. świąd, mogą ulec nasileniu na początku leczenia. W takiej sytuacji dawka produktu leczniczego Ursofalk zawiesina doustna powinna być zmniejszona do jednej miarki produktu Ursofalk (250 mg UDCA), a następnie sukcesywnie zwiększana, jak opisano w punkcie 4.2.

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

Produkt leczniczy zawiera 7,5 mg kwasu benzoesowego w każdym 5 ml zawiesiny. Kwas benzoesowy może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków.

Produkt leczniczy zawiera 50 mg glikolu propylenowego w każdym 5 ml zawiesiny. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

Produkt leczniczy zawiera 11 mg sodu na 5 ml zawiesiny, co odpowiada 0,6 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości etanolu. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości siarczynów, co rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu leczniczego Ursofalk nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, 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 mieć wpływ na wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów leczonych cyklosporyną należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności skorygować dawkę cyklosporyny.

W pojedynczych przypadkach produkt leczniczy Ursofalk może zmniejszać wchłanianie cypfloksacyliny.

Badania kliniczne u zdrowych ochotników dotyczące jednoczesnego stosowania kwasu ursodeoksycholowego (500 mg na dobę) i rozuwastatyny (20 mg na dobę) wykazały nieznacznie podwyższone stężenie rozuwastatyny w osoczu. Znaczenie kliniczne tej interakcji również w odniesieniu do innych statyn jest nieznane.

Wykazano u zdrowych ochotników, że kwas ursodeoksycholowy (UDCA) zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) antagonisty wapnia - nitrendypiny. Zalecane jest uważne monitorowanie wyników jednoczesnego stosowania nitrendypiny i kwasu ursodeoksycholowego (UDCA). Może być konieczne zwiększenie dawki nitrendypiny. Zgłaszano także interakcję wraz ze zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu. Powyższe obserwacje, łącznie z wynikami badań *in vitro*, mogłyby wskazywać, że kwas ursodeoksycholowy (UDCA) może indukować enzymy cytochromu P 450 3A. Jednakże, nie zaobserwowano indukcji w dobrze zaprojektowanym badaniu interakcji z budezonidem, który jest znanym substratem cytochromu P 450 3A.

Hormony estrogenowe oraz leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat, nasilają wydzielanie cholesterolu z wątroby i w efekcie mogą stymulować powstawanie kamicy żółciowej, co jest działaniem przeciwnym do działania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) na płodność (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych dotyczących wpływu tego leku na płodność u ludzi.

Brak jest dostatecznych danych na temat stosowania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego 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 estrogeny. Jednak u pacjentek przyjmujących Ursofalk w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamice żółciową.

Przed rozpoczęciem terapii należy wykluczyć ciążę.

Wykazano w kilku udokumentowanych przypadkach, że w mleku kobiet karmiących piersią stężenie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) jest bardzo niskie, w związku z tym nie należy się spodziewać wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ursofalk zawiesina doustna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i podczas leczenia produktem Ursofalk, 250 mg/5 ml, zawiesina doustna są wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość określono jako:

Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Bardzo rzadko	Nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Miękkie stolce lub biegunka	Silny ból w prawej górnej części brzucha podczas leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych	Nudności, wymioty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwapnienie kamieni żółciowych, niewyrównana marskość wątroby ¹	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Pokrzywka	Świąd

¹ Obserwowana podczas terapii zaawansowanych stadiów PBC; częściowo ustąpiła po przerwaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach:

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) (28-30 mg/kg/dobę) u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (wskazanie niezarejestrowane) wiązało się z częstszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach wątroby, leki lipotropowe.

Kod ATC: A05AA02 i A05B

Fizjologicznie kwas ursodeoksycholowy (UDCA) występuje w niewielkiej ilości w żółci.

Po doustnym podaniu kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) 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 (UDCA) w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy (UDCA) o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

Dzieci i młodzież

Zwłóknienie torbielowate (ang. *cystic fibrosis*, *mukowiscydoza*)

Dostępne są raporty kliniczne z długoletniego doświadczenia, do 10 lat i dłużej, stosowania kwasu ursodeoksycholowego u dzieci z zaburzeniami dotyczącymi wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (ang. CFAHD, *Cystic Fibrosis Associated Hepatobiliary Disorders*). Udowodniono, że leczenie kwasem ursodeoksycholowym zmniejsza proliferację w obrębie przewodu żółciowego, zatrzymuje progresję uszkodzenia tkanek, a nawet powoduje odwrócenie zmian w obrębie wątroby i dróg żółciowych, o ile leczenie włączono we wczesnej fazie CFAHD. W celu zoptymalizowania skuteczności leczenia, podawanie kwasu ursodeoksycholowego należy rozpocząć zaraz po zdiagnozowaniu CFAHD.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jest szybko wchłaniany w jelicie czczym i w 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 (UDCA) jest niemal w całości sprzęgany w wątrobie z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie wydzielany do żółci. Około 60% kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) 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 (UDCA) w żółci oraz jednocześnie względne zmniejszenie ilości innych bardziej lipofilnych kwasów żółciowych.

Część kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) jest rozkładana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-ketolitocholowego i kwasu lithocholowego. Kwas lithocholowy działa hepatotoksycznie i powoduje uszkodzenie miąższu wątroby u wielu gatunków zwierząt. U ludzi wchłania się bardzo mała ilość kwasu lithocholowego. Po wchłonięciu ulega on detoksykacji poprzez sprzęganie z kwasem siarkowym w wątrobie, następnie jest wydzielany do żółci i ostatecznie wydalany z kałem.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

a) Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej u zwierząt nie wykazały działania toksycznego.

b) Toksyczność przewlekła

W badaniach długotrwałych, przeprowadzonych na małpach, zaobserwowano hepatotoksyczne działanie dużych dawek kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), wyrażające 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 (UDCA), który u małp nie ulega detoksykacji, w przeciwieństwie do organizmu ludzkiego. Doświadczenie kliniczne potwierdza, że te wyniki nie mają znaczenia u ludzi.

c) Działanie rakotwórcze i mutagenne

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

Wyniki badań genotoksyczności kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* były negatywne.

d) Wpływ na rozrodczość i rozwój pourodzeniowy

Nieprawidłowości dotyczące budowy ogona u szczurów obserwowano jedynie po zastosowaniu dawki 2000 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) na kg masy ciała. W badaniach na królikach nie obserwowano toksycznego działania na płód, jednak wykazano efekt embriotoksyczny (dawka 100 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) na kg masy ciała). Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) 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 cyklaminian

Kwas cytrynowy

Sodu chlorek

Aromat cytrynowy (Givaudan PHL-134488, zawiera cytral, cytronellol, d-limonen, geraniol, linalol, etanol i siarczyny)

Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

4 miesiące- po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w pozycji pionowej.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego (typu III) z zakrętką z tworzywa sztucznego (PP/PE), przyrządem do nalewania z PE i 5 ml miarką z 4 wytłoczonymi podziałkami: 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml i 5 ml.

1 butelka z 250 ml zawiesiny doustnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego 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

Pozwolenie nr 18364

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.06.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.05.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2024