

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ursopol, 150 mg, kapsułki, twarde

Ursopol, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ursopol 150 mg:

1 kapsułka zawiera 150 mg kwasu ursodeoksycholowego (*Acidum ursodeoxycholicum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 30 mg, azorubina 0,07 mg.

Ursopol 300 mg:

1 kapsułka zawiera 300 mg kwasu ursodeoksycholowego (*Acidum ursodeoxycholicum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: azorubina 0,88 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ursopol 150 mg: żółto-brązowe kapsułki wypełnione jasnokremowym proszkiem.

Ursopol 300 mg: jasnozielono-brązowe kapsułki wypełnione jasnokremowym proszkiem.

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.

Leczenie objawowe:

- Pierwotnej marskości żółciowej wątroby (pierwotnego zapalenia dróg żółciowych), pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.
- Innych chorób wątroby i dróg żółciowych o różnej etiologii.
- Wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze ciąży.
- Zapalenia błony śluzowej żołądka spowodowanego zarzucaniem żółci.
- Zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Leczenie profilaktyczne:

- Kamicy żółciowej u dorosłych pacjentów po operacjach bariatrycznych oraz pacjentów szybko redukujących masę ciała.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta. Jeśli nie zaleci on inaczej, zazwyczaj stosuje się następujące dawki:

Dorośli

Kamica żółciowa

Od 8 do 10 mg/kg masy ciała na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (na przykład: dla pacjenta ważącego 75 kg dawka wynosi 2 kapsułki po 150 mg dwa razy na dobę lub 1 kapsułka 300 mg dwa razy na dobę). U otyłych pacjentów dawkę zwiększa się do 15 mg/kg masy ciała na dobę.

Leczenie jest długotrwałe i zwykle trwa od 6 miesięcy do 2 lat, w zależności od rozmiarów i składu kamieni. Zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej 3 miesiące po radiologicznie lub ultrasonograficznie potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby:

13 do 15 mg/kg masy ciała na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych przez okres od 1 do 2 lat (na przykład: dla pacjenta ważącego 75 kg dawka wynosi 7 kapsułek po 150 mg na dobę, tj. 2 kapsułki rano, 2 kapsułki w południe i 3 kapsułki wieczorem). Można też stosować kapsułki zawierające większą dawkę kwasu ursodeoksycholowego.

Inne choroby wątroby i dróg żółciowych o różnej etiologii:

Od 10 do 20 mg /kg masy ciała na dobę w 3 dawkach podzielonych. Odpowiada to 4 do 14 kapsułek po 150 mg lub 2 do 7 kapsułek po 300 mg. W sytuacji gdy nie jest możliwy równy podział dawki dobowej, wówczas większą dawkę należy podać wieczorem.

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych:

Od 10 do 16 mg /kg masy ciała na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. Odpowiada to 4 do 10 kapsułek po 150 mg lub 2 do 5 kapsułek po 300 mg.

Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci:

3 kapsułki po 150 mg dwa razy na dobę lub 1 kapsułka po 300 mg trzy razy na dobę.

Profilaktyka kamicy żółciowej u dorosłych pacjentów po operacjach bariatrycznych oraz pacjentów szybko redukujących masę ciała:

2 kapsułki po 150 mg dwa razy na dobę lub 1 kapsułka 300 mg dwa razy na dobę (łącznie 600 mg na dobę) przez co najmniej 6 miesięcy. Leczenie powinno rozpocząć się < 10 dni po zabiegu (w badaniach klinicznych czas rozpoczęcia leczenia wahał się od 2 do 30 dni po zabiegu), jednak decyzję o momencie rozpoczęcia terapii podejmuje lekarz.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane w mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Leczenie należy zacząć od 20 mg/kg mc. na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. Odpowiada to w zależności od masy ciała od 4 do 10 kapsułek po 150 mg lub 2 do 5 kapsułek po 300 mg. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. na dobę.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy przyjmować w całości, w czasie posiłków, z niewielką ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1
- Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych

- Niedrożność dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego)
- Częste epizody kolki żółciowej
- Zwapniałe kamienie żółciowe nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich
- Zaburzenia czynności skurczowej pęcherzyka żółciowego
- Jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Ursopol należy stosować pod nadzorem lekarza.

Parametry czynności wątroby - AspAT (GOT), AlAT(GTP) i γ -GT należy kontrolować 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.

Stosowanie produktu Ursopol 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 (przeładowe i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

Produktu Ursopol 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 (patrz punkt 4.3).

U pacjentek przyjmujących Ursopol w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne, niehormonalne metody antykoncepcyjne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Stosowanie w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej wątroby w zaawansowanym stadium (ang. primary biliary cirrhosis, PBC):

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

U pacjentów z PBC, w rzadkich przypadkach objawy kliniczne, takie jak np. świąd, mogą ulec nasileniu w początkowej fazie leczenia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę produktu Ursopol, a następnie stopniowo zwiększać dawkę, jak opisano w punkcie 4.2.

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

Stosowanie w profilaktyce kamicy żółciowej u dorosłych pacjentów po operacjach bariatrycznych oraz pacjentów szybko redukujących masę ciała:

Niektóre rodzaje operacji bariatrycznych, takie jak wyłączenie żołądkowo-jelitowe na pętli Roux-en-Y (RYGB) lub rękawowa resekcja żołądka (RRŻ), wiążą się z szeregiem zmian anatomicznych i fizjologicznych, które mogą wpływać na wchłanianie leków doustnych. Ze względu na niejasny wpływ tych zmian na biodostępność leków, pacjenci leczeni produktem Ursopol po operacji bariatrycznej powinni pozostawać pod kontrolą lekarską w celu monitorowania przebiegu terapii. Kwas ursodeoksycholowy może powodować biegunkę (patrz punkt 4.8), co u pacjentów po operacji bariatrycznej może prowadzić do odwodnienia i zaburzeń równowagi elektrolitowej. Wymaga to monitorowania nawodnienia i poziomu elektrolitów oraz ewentualnej modyfikacji dawkowania.

Ursopol 150 mg i Ursopol 300 mg: produkt leczniczy zawiera azorubinę i może powodować reakcje alergiczne.

Ursopol 150 mg: produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ursopol 300 mg zawiera sól. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu Ursopol nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, kolestypolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) smektyt (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, należy przyjmować go co najmniej dwie godziny przed lub dwie godziny po zastosowaniu produktu Ursopol.

Kwas ursodeoksycholowy wpływać na wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności zmodyfikować dawkę cyklosporyny.

W pojedynczych przypadkach Ursopol może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

W badaniach klinicznych u zdrowych ochotników, dotyczących jednoczesnego stosowania kwasu ursodeoksycholowego (500 mg na dobę) i rozuwastatyny (20 mg na dobę) wykazano nieznaczne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu. Znaczenie kliniczne tej interakcji również w odniesieniu do innych statyn jest nieznane.

U zdrowych ochotników wykazano, że kwas ursodeoksycholowy (UDCA) zmniejsza maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu (AUC) antagonisty wapnia - nitrendypiny. Zaleca się ściśle monitorowanie wyników jednoczesnego stosowania nitrendypiny i kwasu ursodeoksycholowego (UDCA). Może być konieczne zwiększenie dawki nitrendypiny.

Donoszono także o interakcji skutkującej zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu.

Powyższe obserwacje, wraz 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 zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat, nasilają wydzielanie cholesterolu z wątroby i w ten sposób mogą powodować wystąpienie kamicy żółciowej, co jest działaniem przeciwnym do działania kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (zaburzenie organogenezy).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć wczesną ciążę.

Produktu Ursopol nie należy stosować w pierwszym trymestrze 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 Ursopol w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową. Dane otrzymane z ponad 1000 przypadków zastosowań produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży, pochodzące z badań prospektywnych i retrospektywnych, nie wskazują na istnienie zagrożeń dla rozwijającego się płodu i noworodka.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ursopol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej klasyfikacji:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

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

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: W badaniach klinicznych podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki.

Bardzo rzadko: silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko:

- zwapnienie kamieni żółciowych,
- nasilenie objawów choroby wątroby w trakcie leczenia ciężkiej pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC), które częściowo ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: pokrzywka.

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 181 C, 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 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 wydalanego z kałem.

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: preparaty kwasów żółciowych, kod ATC: A05AA02.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Kwas ursodeoksycholowy jest kwasem żółciowym, występującym w niewielkich ilościach fizjologicznie w żółci. Hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach i zmniejsza jego wydzielanie do żółci, dzięki czemu zmniejsza wysycenie żółci cholesterolem. Prawdopodobnie na skutek rozpraszania cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów dochodzi do stopniowego rozpuszczania złogów cholesterolowych.

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.

Dzieci i młodzież

Mukowiscydoza

Na podstawie raportów z badań klinicznych dostępne są wyniki wieloletnich obserwacji (10 lat i dłuższe), dotyczące leczenia UDCA u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych, związanymi z mukowiscydozą. Istnieją dowody, że leczenie UDCA może powodować zmniejszenie proliferacji przewodu żółciowego, zatrzymanie progresji histologicznego uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych, a nawet wpływać na odwrócenie zmian w przypadku podania we wczesnym stadium CFAHD. Leczenie UDCA należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, związanych z mukowiscydozą, w celu optymalizacji skuteczności leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwas ursodeoksycholowy jest fizjologicznym składnikiem żółci. Po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany w jelicie czczym i górnym odcinku jelita krętego (transport bierny) oraz w odcinku dalszym jelita krętego (transport czynny). Wchłonięciu ulega 60-80% podanej dawki.

Metabolizm i eliminacja

Niemal cała wchłonięta ilość kwasu ursodeoksycholowego jest sprzęgana w wątrobie z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie wydzielana do żółci. Około 60% kwasu ursodeoksycholowego jest metabolizowane w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę.

Część kwasu ursodeoksycholowego jest metabolizowana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-ketolitocholowego i kwasu lithocholowego (działającego hepatotoksycznie i powodującego uszkodzenie miąższu wątroby u wielu gatunków zwierząt). U ludzi kwas lithocholowy wchłania się z przewodu pokarmowego w bardzo małym stopniu. Po wchłonięciu ulega detoksykacji poprzez sprzęganie z kwasem siarkowym w wątrobie, a następnie jest wydzielany do żółci i ostatecznie wydalany z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ursopol 150 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Azorubina (E 122)

Żółcień chinolinowa (E 104)

Błękit patentowy V (E 131)

Ursopol 300 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna

Sodu laurylosiarczan

Talk

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żółcień chinolinowa (E 104)

Indygokarmin (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Azorubina (E 122)

Błękit patentowy V (E 131)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Ursopol 150 mg: 20 szt. (2 blistry po 10 szt.), 50 szt. (5 blisterów po 10 szt.)

Ursopol 300 mg: 50 szt. (5 blisterów po 10 szt.)

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ursopol 150 mg: Pozwolenie nr 7981

Ursopol 300 mg: Pozwolenie nr 7982

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

Ursopol 150 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.04.2014

Ursopol 300 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.04.2014

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