

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ursofalk, 250 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka produktu Ursofalk zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) (*Acidum ursodeoxycholicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Wygląd: białe, nieprzejrzyste, twarde żelatynowe kapsułki o rozmiarze 0, które zawierają sprężony proszek lub granulat.

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 zacienienia w zdjęciu rentgenowskim – cholecystografia), czynność pęcherzyka żółciowego powinna być zachowana pomimo obecności kamieni.

Leczenie objawowe 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 6 do 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentom z trudnościami w połykaniu kapsułek można podać Ursofalk w postaci zawiesiny doustnej.

Dawkowanie zależy od wskazania i jest następujące:

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych

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

masa ciała do 60 kg	2 kapsułki twarde
masa ciała 61- 80 kg	3 kapsułki twarde
masa ciała 81 - 100 kg	4 kapsułki twarde
masa ciała powyżej 100 kg	5 kapsułek twardych

Kapsułki twarde należy połykać w całości z niewielką ilością płynu. Produkt 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 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 Ursofalk.

Leczenie objawowe pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC)

Dawka dobową zależy od masy ciała i wynosi od 3 do 7 twardych kapsułek (od 14 ± 2 mg kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) na kg masy ciała).

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

Zalecane jest następujące dawkowanie:

Masa ciała (kg)	Dawka dobowa (mg/kg mc.)	Ursofalk kapsułki twarde			
		<u>Pierwsze 3 miesiące</u>			<u>Późniejsza terapia</u>
		rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 raz na dobę)
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6
powyżej 110		2	2	3	7

Kapsułki twarde należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt należy przyjmować regularnie.

Nie ma ograniczeń czasowych w przyjmowaniu produktu Ursofalk kapsułki w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (PBC).

W rzadkich przypadkach, u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując jedną kapsułkę twardą Ursofalk na dobę, a następnie stopniowo zwiększać liczbę kapsułek (o jedną kapsułkę na dobę co tydzień) aż do uzyskania zalecanej dawki.

Dzieci i młodzież

Dzieci ze zwłóknieniem torbielowatym (mukowiscydozą) w wieku od 6 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.

Masa ciała mc. (kg)	Dawka dobową (mg/kg mc.)	Ursofalk 250 mg kapsułki		
		rano	w południe	wieczorem
20 – 29	17-25	1	--	1
30 – 39	19-25	1	1	1
40 – 49	20-25	1	1	2
50 – 59	21-25	1	2	2
60 – 69	22-25	2	2	2

70 – 79	22-25	2	2	3
80 – 89	22-25	2	3	3
90 – 99	23-25	3	3	3
100 – 109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

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 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 kapsułki 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 leczniczego Ursofalk kapsułki 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 kapsułki 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 kapsułki 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 Ursofalk kapsułki powinna być zmniejszona do jednej kapsułki na dobę 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu leczniczego Ursofalk kapsułki 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 kapsułki 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 kapsułki może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

Badania kliniczne u zdrowych ochotników dotyczące jednoczesnego stosowania kwasu ursodeoksycholowego (500 mg na dobę) i rozuwastatyny (20 mg na dobę) wykazały nieznacznie podwyższony poziom 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, 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 obniżające poziom 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 kapsułki 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 poziom kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) jest bardzo niski, 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 kapsułki 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, kapsułki 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 wydalonej 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 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 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 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

Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Sodu laurylosiarczan
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al/PVC w tekturowym pudełku.

Każdy blister zawiera po 25 twardych kapsułek.

W pudełku tekturowym znajdują się 2 lub 4 blistry (łącznie 50 lub 100 kapsułek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

R/6899

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11.1996 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.11.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2024