

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ursofalk 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg ursodeoksikolatne kiseline
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Bijele, neprozirne tvrde kapsule od želatine, veličine kapsule 0, koje sadržavaju bijeli komprimirani prašak ili granulat.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Za otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca u žučnom mjehuru. Žučni kamenci ne smiju se vidjeti kao sjene na rendgenskoj snimci i ne smiju biti veći od 15 mm u promjeru, a žučni mjehur unatoč kamencu/kamencima mora biti funkcionalan.
- Za liječenje bilijarnog refluksnog gastritisa.
- Za liječenje primarne bilijarne ciroze (PBC), pod uvjetom da ne postoji dekompenzirana ciroza jetre.

Pedijatrijska populacija

- Hepatobilijarni poremećaj povezan s cističnom fibrozom u djece od 6 do manje od 18 godina starosti.

4.2. Doziranje i način primjene

Ne postoje dobna ograničenja za primjenu Ursofalk kapsula.

Sljedeće dnevne doze preporučene su prema indikaciji:

Za otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca:

Oko 10 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine, što odgovara:

Do 60 kg 2 tvrde kapsule

61 – 80 kg 3 tvrde kapsule

81 – 100 kg 4 tvrde kapsule

Preko 100 kg 5 tvrdih kapsula

Tvrde kapsule treba uzimati navečer prije spavanja, cijele, s malo tekućine.

Ursofalk kapsule treba uzimati redovito.

Vrijeme potrebno za otapanje žučnih kamenaca općenito iznosi 6 – 24 mjeseca. Ukoliko se kamenci ne smanje nakon 12 mjeseci, liječenje ne treba nastaviti.

Uspjeh liječenja mora se kontrolirati ultrazvučnim ili rendgenskim pregledom svakih 6 mjeseci. Na kontrolnim pregledima potrebno je paziti da li je u međuvremenu došlo do kalcifikacije kamenaca, te u tom slučaju prekinuti liječenje.

Za liječenje bilijarnog refluksnog gastritisa:

Uzimati jednu Ursofalk kapsulu dnevno, navečer prije spavanja, cijelu s malo tekućine.

Za liječenje bilijarnog refluksnog gastritisa Ursofalk kapsule je u pravilu potrebno uzimati 10 – 14 dana. Općenito, tijekom bolesti određuje trajanje liječenja, o čemu u svakom pojedinom slučaju odlučuje nadležni liječnik.

Za liječenje primarne bilijarne ciroze (PBC):

Dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini i iznosi između 3 i 7 tvrdih kapsula (14 ± 2 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine). Za vrijeme prva 3 mjeseca, Ursofalk kapsule potrebno je uzimati u podijeljenim dozama. S poboljšanjem pokazatelja funkcije jetre, dnevna doza se može uzimati jednom dnevno navečer.

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg/tjelesne težine)	Tvrde kapsule			
		Prva 3 mjeseca			Nakon toga
		Ujutro	Podne	Navečer	Navečer (jednom dnevno)
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
Preko 110		2	2	3	7

Tvrde kapsule moraju se uzimati cijele s malo tekućine, pazeći da se uzimaju redovito.

Primjena Ursofalk kapsula kod primarne bilijarne ciroze nije vremenski ograničena.

U bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom se u rijetkim slučajevima klinički simptomi mogu pogoršati na početku liječenja, npr. pojačani svrbež. U tom slučaju liječenje treba nastaviti s jednom Ursofalk kapsulom dnevno, a nakon toga postupno tjedno povećavati dnevne doze za 1 tvrdi kapsulu, sve dok se ponovno ne postigne doza predviđena u gornjoj shemi.

Pedijatrijska populacija

Djeca s cističnom fibrozom u dobi od 6 do manje od 18 godina:

20 mg/kg/dan u 2-3 podijeljene doze, s daljnjim povišenjem na 30 mg/kg/dan ukoliko je potrebno.

Tjelesna težina	Dnevna doza	

TT [kg]	[mg/kg TT]	Ursofalk 250 mg tvrde kapsule		
		Ujutro	Podne	Navečer
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. Kontraindikacije

Ursofalk kapsule ne smiju se koristiti kod:

- akutne upale žučnog mjehura ili bilijarnog trakta
- okluzije bilijarnog trakta (okluzija glavnog žučovoda ili voda žučnog mjehura)
- učestalih epizoda bilijarnih kolika
- radiološki neprozirnih, kalcificiranih žučnih kamenaca
- poremećene kontraktilnosti žučnog mjehura
- preosjetljivosti na žučne kiseline ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Pedijatrijska populacija

- neuspješna portoenterostomija ili u slučajevima bez pojave dobrog protoka žuči u djece s atrezijom žučnih vodova.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena Ursofalk kapsula mora biti pod nadzorom liječnika.

Nadležni liječnik mora kontrolirati parametre funkcije jetre AST (SGOT), ALT (SGPT) i γ -GT svaka 4 tjedna u prva 3 mjeseca liječenja, te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Osim što omogućava identifikaciju pacijenata koji odgovaraju na liječenje te onih koji ne odgovaraju na liječenje među pacijentima koji se liječe od primarne bilijarne ciroze, ova kontrola također omogućuje rano prepoznavanje potencijalnog pogoršanja jetrene funkcije, osobito u pacijenata s primarnom bilijarnom cirozom uznapredovalog stupnja.

Kod primjene za otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca:

Za procjenu tijeka liječenja i pravovremeno otkrivanje eventualne kalcifikacije žučnih kamenaca, ovisno o veličini kamenaca, potrebno je 6 – 10 mjeseci nakon početka liječenja prikazati žučni mjehur (peroralnom kolecistografijom) s preglednom i kosom snimkom u stojećem i ležećem položaju (pod kontrolom UZV).

Ursofalk kapsule ne smiju se primjenjivati u slučaju kada žučni mjehur nije rendgenološki vidljiv, kod kalcificiranih žučnih kamenaca, poremećene kontraktilnosti žučnog mjehura, te čestih epizoda bilijarnih kolika.

Bolesnice koje uzimaju Ursofalk kapsule za otapanje žučnih kamenaca moraju koristiti učinkovitu nehormonalnu metodu kontracepcije jer hormonalni kontraceptivi mogu pospješiti bilijarnu litijazu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Kod primjene za liječenje primarne bilijarne ciroze uznapredovalog stupnja:

U vrlo rijetkim je slučajevima primijećena dekompenzacija ciroze jetre koja se djelomično povukla nakon prekida liječenja.

U bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom (PBC) u rijetkim slučajevima može doći do pogoršanja kliničkih simptoma na početku liječenja, tj. svrbež se može pojačati. U takvom slučaju doza ursodeoksikolatne kiseline se mora smanjiti na jednu Ursofalk kapsulu od 250 mg na dan te potom postupno ponovo povećavati kako je opisano u dijelu 4.2.

Doza se kod pojave proljeva mora smanjiti, a u slučaju perzistentnog proljeva liječenje se mora prekinuti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ursofalk kapsule ne smiju se uzimati istodobno s kolestiraminom, kolestipolom ili antacidima koji sadržavaju aluminijev hidroksid i/ili smektit (aluminijev oksid), jer ti preparati vežu ursodeoksikolatnu kiselinu u crijevima i time smanjuju njenu apsorpciju i djelotvornost. Ukoliko je primjena preparata koji sadrži jednu od navedenih tvari neophodna, isti se mora uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije Ursofalk kapsula.

Ursofalk kapsule mogu utjecati na apsorpciju ciklosporina iz crijeva. Stoga u bolesnika koji se liječe ciklosporinom, liječnik mora kontrolirati koncentraciju ciklosporina u krvi, te prilagoditi dozu ciklosporina ukoliko je potrebno.

U izoliranim slučajevima Ursofalk kapsule mogu smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena ursodeoksikolatne kiseline (UDCA, od engl. *ursodeoxycholic acid*) (500 mg/dan) i rosuvastatina (20 mg/dan) rezultirala je blago povišenim razinama rosuvastatina u plazmi. Klinička važnost ove interakcije kao i interakcije s drugim statinima nije poznata.

Opaženo je na zdravim dobrovoljcima da ursodeoksikolatna kiselina smanjuje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}), te površinu ispod krivulje (AUC) kalcijevog antagonista nitrendipina. Preporuča se pažljivo praćenje ishoda istodobne primjene nitrendipina i UDCA. Može biti potrebno povećanje doze nitrendipina. Zabilježena je također interakcija sa smanjenjem terapijskog učinka dapsona. Ova opažanja, zajedno s *in vitro* nalazima, mogu ukazivati na moguću indukciju enzima citokroma P450

3A putem ursodeoksikolatne kiseline. Indukcija međutim nije uočena u primjereno dizajniranom ispitivanju interakcije s budezonidom, koji je poznati supstrat citokroma P450 3A.

Estrogeni hormoni i tvari koje snižavaju razinu kolesterola u krvi, kao što je klorfibrat, pojačavaju hepatsko izlučivanje kolesterola i stoga mogu poticati bilijarnu litijazu, što je suprotno učinku UDCA koji se koristi za otapanje žučnih kamenaca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj ursodeoksikolatne kiseline na plodnosti (vidjeti dio 5.3). Podaci o učinku na plodnost u ljudi nakon primjene ursodeoksikolatne kiseline nisu raspoloživi.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ursodeoksikolatne kiseline u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u ranoj fazi gestacije (vidjeti dio 5.3.). Ursofalk kapsule se u trudnoći ne smiju koristiti, osim ako nisu neophodne.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi smiju se liječiti samo ako koriste učinkovitu kontracepciju: preporučuje se nehormonalna kontracepcija ili oralna kontracepcija s niskom razinom estrogena. Međutim, bolesnice koje uzimaju Ursofalk kapsule za otapanje žučnih kamenaca moraju koristiti učinkovitu nehormonalnu kontracepciju jer hormonalni oralni kontraceptivi mogu pospješiti bilijarnu litijazu. Prije početka liječenja mora se isključiti mogućnost trudnoće.

Dojenje

Na temelju nekoliko dokumentiranih slučajeva dojenja, razine ursodeoksikolatne kiseline u mlijeku u ljudi su vrlo niske i nije vjerojatno očekivati nuspojave u dojene djece.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ursodeoksikolatne kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Procjena nuspojava temelji se na sljedećim podacima o učestalosti:

Vrlo često (≥ 10)

Često ($\geq 1/100$ i < 10)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko/ nepoznato ($< 1/10\ 000$ / ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji probavnog sustava:

U kliničkim ispitivanjima je za vrijeme liječenja ursodeoksikolatnom kiselinom često prijavljivana meka stolica odnosno proljev.

Vrlo rijetko se za vrijeme liječenja primarne bilijarne ciroze javila jaka bol u gornjem desnom abdomenu.

Poremećaji jetre i žuči:

Za vrijeme liječenja ursodeoksikolatnom kiselinom vrlo rijetko može doći do kalcifikacije žučnih kamenaca.

Za vrijeme liječenja primarne bilijarne ciroze u napredovalom stadiju bolesti vrlo rijetko je primijećena dekompenzacija ciroze jetre, koja se nakon prekida liječenja djelomično povukla.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo rijetko se može pojaviti urtikarija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

U slučajevima predoziranja može se pojaviti proljev. Drugi simptomi predoziranja općenito nisu vjerojatni jer se ursodeoksikolatna kiselina s povećanjem doze slabije apsorbira, te se stoga u većoj količini izlučuje fecesom.

Nisu potrebne posebne protumjere, a posljedice proljeva potrebno je liječiti simptomatski, nadomještanjem tekućine i elektrolita.

Dodatne informacije za posebne populacije:

Dugotrajno liječenje visokim dozama ursodeoksikolatne kiseline (28-30 mg/kg/dan) u bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom (primjena izvan odobrene indikacije) bilo je povezano s većom učestalošću ozbiljnih štetnih događaja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na žuč i jetreno tkivo; Pripravci žučnih kiselina
ATK oznaka: A05AA02

Mehanizam djelovanja

Ursodeoksikolatna kiselina se u malim količinama nalazi u ljudskoj žuči.

Nakon oralne primjene, inhibicijom crijevne apsorpcije kolesterola i smanjenom sekrecijom kolesterola u žuč, smanjuje se saturacija žuči kolesterolom. Postepeno otapanje kolesterolnih žučnih kamenaca se vjerojatno javlja kao posljedica disperzije kolesterola i stvaranja tekućih kristala.

Prema trenutnim saznanjima, djelovanje ursodeoksikolatne kiseline u kolestatskim i bolestima jetre se vjerojatno zasniva na relativnoj supstituciji lipofilnih, poput deterdženta, toksičnih žučnih kiselina, hidrofilnom citoprotetivnom netoksičnom ursodeoksikolatnom kiselinom, na poboljšanom sekretornom učinku hepatocita, te na imunoregulatornim procesima.

Pedijatrijska populacija

Cistična fibroza

Postoji dugotrajno iskustvo iz kliničkih ispitivanja, u trajanju od 10 godina i više, s primjenom UDCA u liječenju pedijatrijskih pacijenata koji pate od hepatobilijarnih poremećaja povezanih s cističnom fibrozom (engl. *cystic fibrosis associated hepatobiliary disorders*, CFAHD). Postoje dokazi da liječenje s UDCA može umanjiti proliferaciju žučnih vodova, zaustaviti napredovanje histološkog oštećenja pa čak i poništiti hepatobilijarne promjene ukoliko se primjeni u ranom stadiju CFAHD. Liječenje s UDCA mora se započeti odmah po postavljanju dijagnoze CFAHD kako bi se postigla optimalna učinkovitost liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Oralno primijenjena ursodeoksikolatna kiselina brzo se apsorbira u jejunumu i gornjem ileumu pasivnim, te aktivnim transportom u terminalnom ileumu. Apsorpcija je uglavnom 60 – 80%. Nakon apsorpcije, žučna kiselina u jetri gotovo u potpunosti je konjugirana aminokiselinama glicinom i taurinom, te se tada izlučuje bilijarno. Klirens prvog prolaza kroz jetru iznosi do 60%.

Ovisno o dnevnoj dozi i temeljnoj bolesti, odnosno stanju jetre, u žuči se taloži hidrofilnija ursodeoksikolatna kiselina. S druge strane je primijećeno relativno smanjenje drugih lipofilnijih žučnih kiselina.

U crijevu se djelomično odvija bakterijska razgradnja na 7-keto-litokolatnu i litokolatnu kiselinu. Litokolatna kiselina je hepatotoksična i uzrokuje oštećenje parenhima jetre u nekoliko životinjskih vrsta. Kod ljudi se apsorbira samo vrlo malim dijelom. Taj dio je detoksificiran sulfacijom u jetri, te se tada ponovno izlučuje bilijarno i konačno, fecesom.

Biološko poluvrijeme eliminacije ursodeoksikolatne kiseline je 3,5 – 5,8 dana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Ispitivanja akutne toksičnosti na životinjama nisu pokazala toksičnu štetnost.

Kronična toksičnost

Ispitivanja subkronične toksičnosti na majmunima pokazala su u grupama na visokim dozama hepatotoksične učinke također u obliku funkcionalnih (među ostalim i promjene enzima jetre) i morfoloških promjena, kao što je proliferacija žučnih vodova, portalna upalna žarišta i hepatocelularne nekroze. Ovi toksični učinci se najvjerojatnije mogu povezati uz litokolatnu kiselinu, metabolit ursodeoksikolatne kiseline, koja se kod majmuna – za razliku od ljudi – ne može detoksificirati. Kliničkim iskustvom je potvrđeno da opisani hepatotoksični učinci nisu od vidljive važnosti za ljude.

Kancerogeni potencijal

Dugotrajna ispitivanja na miševima i štakorima nisu dala dokaze o kancerogenom potencijalu ursodeoksikolatne kiseline.

Testovi genotoksičnosti in vitro i in vivo bili su negativni.

Testovi provedeni s ursodeoksikolatnom kiselinom nisu dali relevantne podatke o mutagenom učinku.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na štakorima pojavila se samo malformacija repa nakon doze od 2000 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine. Teratogeni učinci u zečeva nisu utvrđeni, no primijećeni su embriotoksični učinci (više od 100 mg po kg tjelesne težine). Ursodeoksikolatna kiselina nije imala utjecaj na fertilitet štakora i nije imala utjecaja na peri- ili postnatalni razvoj potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

želatina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
natrijev laurilsulfat
titanijev dioksid (E171)
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 (4 x 25) tvrdih kapsula u PVC/Al blisterima

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg, Njemačka
tel: +49 761 1514 0
e-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-837713755

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08.veljače 1999.
Datum posljednje obnove: 24. kolovoza 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. kolovoza 2023.