

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ursosan 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg ursodeoksikolatne kiseline kao djelatne tvari.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ovalne filmom obložene tablete gotovo bijele boje s urezom na obje strane, dužine 17 mm i širine 9 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

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 simptomatsko liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa, pod uvjetom da ne postoji dekompenzirana ciroza jetre.

Pedijatrijska populacija

Za liječenje hepatobilijarnih poremećaja povezanih s cističnom fibrozom u djece u dobi od 6 do 18 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Sljedeće dnevne doze preporučuju se ovisno o indikaciji.

Za otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca

Ursosan je primjeren za bolesnike tjelesne težine 47 kg i više. Za bolesnike koji teže manje od 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati Ursosan dostupni su drugi farmaceutski oblici (suspenzija) koji sadrže ursodeoksikolatnu kiselinu.

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

47 – 60 kg	1 filmom obložena tableta
61 – 80 kg	1 ½ filmom obložena tableta
81 – 100 kg	2 filmom obložene tablete
Preko 100 kg	2 ½ filmom obložene tablete

Filmom obložene tablete treba uzimati navečer, prije spavanja.

Vrijeme potrebno za otapanje žučnih kamenaca vjerojatno će iznositi 6 – 24 mjeseca. Ako se veličina

kamenaca ne smanji nakon 12 mjeseci, liječenje ne treba nastaviti.

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

Za simptomatsko liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa

Ursosan je primjeren za bolesnike tjelesne težine 47 kg i više. Za bolesnike koji teže manje od 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati Ursosan dostupni su drugi farmaceutski oblici (suspenzija) koji sadrže ursodeoksikolatnu kiselinu.

Dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini i iznosi između 1 ½ i 3 ½ filmom obloženih tableta (14 ± 2 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine).

Za vrijeme prva 3 mjeseca, Ursosan treba uzimati u podijeljenim dozama tijekom dana. S poboljšanjem pokazatelja funkcije jetre, dnevna doza se može uzimati jednom dnevno navečer.

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg tjelesne težine)	Ursosan 500 mg filmom obložene tablete			
		Prva 3 mjeseca			Nakon toga
		Ujutro	Podne	Navečer	Navečer (jednom dnevno)
47 – 62	12 – 16	½	½	½	1 ½
63 – 78	13 – 16	½	½	1	2
79 – 93	13 – 16	½	1	1	2 ½
94 – 109	14 – 16	1	1	1	3
Preko 110	-	1	1	1 ½	3 ½

Primjena Ursosana za liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa nije vremenski ograničena.

U bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom se na početku liječenja klinički simptomi mogu pogoršati, npr. može se javiti pojačani svrbež. U tom slučaju liječenje treba nastaviti s ½ Ursosan filmom obložene tablete dnevno, a nakon toga postupno povećavati dnevne doze (za ½ filmom obložene tablete tjedno) sve dok se ponovno ne postigne doza predviđena u prethodnoj shemi.

Pedijatrijska populacija

Djeca s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 18 godina

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

Tjelesna težina (kg)	Ursosan 500 mg filmom obložene tablete		
	Ujutro	Podne	Navečer
20 – 29	½	-	½
30 – 39	½	½	½
40 – 49	½	½	1
50 – 59	½	1	1
60 – 69	1	1	1
70 – 79	1	1	1 ½
80 – 89	1	1 ½	1 ½
90 – 99	1 ½	1 ½	1 ½
100 – 109	1 ½	1 ½	2
Preko 110	1 ½	2	2

Ursosan nije primjeren za djecu mlađu od 6 godina zbog farmaceutskog oblika i jačine lijeka.

Način primjene

Filmom obložene tablete moraju se progutati bez žvakanja s malo tekućine.

Tablete treba uzimati redovito.

4.3. Kontraindikacije

Ursosan ne smiju uzimati bolesnici koji imaju:

- preosjetljivost na žučne kiseline ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- akutnu upalu žučnog mjehura i bilijarnog trakta,
- okluziju bilijarnog trakta (okluzija glavnog žučovoda ili voda žučnog mjehura),
- učestale epizode bilijarnih kolika,
- radiološki neprozirne, kalcificirane žučne kamence,
- poremećenu kontraktilnost žučnog mjehura.

Pedijatrijska populacija

- Neuspješna portoenterostomija ili izostanak uspostave dobrog protoka žuči u djece s atrezijom žučnih vodova.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena Ursosana mora biti pod nadzorom liječnika.

Ursosan je primjeren za bolesnike tjelesne težine 47 kg i više. Za bolesnike koji teže manje od 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati Ursosan dostupni su drugi farmaceutski oblici (suspenzija) koji sadrže ursodeoksikolatnu kiselinu.

Liječnik mora kontrolirati parametre funkcije jetre AST (SGOT), ALT (SGPT) i γ -GT svaka 4 tjedna u prva 3 mjeseca liječenja, zatim svaka 3 mjeseca nakon toga. Osim što omogućava identifikaciju bolesnika koji odgovaraju na liječenje i onih koji ne odgovaraju na liječenje među bolesnicima koji se liječe od primarnog bilijarnog kolangitisa, ova kontrola također omogućuje rano prepoznavanje potencijalnog pogoršanja jetrene funkcije, osobito u bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom uznapredovalog stadija.

Kod primjene za otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca

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

Ursosan se ne smije primjenjivati u slučaju kad žučni mjehur nije rendgenološki vidljiv, kod kalcificiranih žučnih kamenaca, poremećene kontraktilnosti žučnog mjehura i čestih epizoda bilijarnih kolika.

Bolesnice koje uzimaju Ursosan 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 primarnog bilijarnog kolangitisa uznapredovalog stupnja

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

U bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom u rijetkim slučajevima može doći do pogoršanja kliničkih simptoma na početku liječenja, npr. svrbež se može pojačati. U tom slučaju doza Ursosana mora se smanjiti na ½ Ursosan tablete od 500 mg dnevno, a zatim postupno ponovno povećavati kako je opisano u dijelu 4.2.

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

Ursosan sadrži natrij (natrijev škroboglikolat vrsta A)

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ursosan se ne smije uzimati istodobno s kolestiraminom, kolestipolom ili antacidima koji sadrže aluminijev hidroksid i/ili smektit (aluminijev oksid) jer ti preparati vežu ursodeoksikolatnu kiselinu u crijevima i time smanjuju njezinu apsorpciju i djelotvornost. Ako je primjena preparata koji sadrži jednu od navedenih tvari nužna, isti se mora uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije Ursosana.

Ursodeoksikolatna kiselina može utjecati na apsorpciju ciklosporina iz crijeva. Stoga u bolesnika koji se liječe ciklosporinom liječnik mora kontrolirati koncentraciju ciklosporina u krvi, te prilagoditi dozu ciklosporina ako je to potrebno.

U izoliranim slučajevima ursodeoksikolatna kiselina može smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena ursodeoksikolatne kiseline (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 da ursodeoksikolatna kiselina smanjuje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) i površinu ispod krivulje (AUC) kalcijevog antagonista nitrendipina u zdravim dobrovoljaca. Preporučuje se pažljivo praćenje ishoda istodobne primjene nitrendipina i ursodeoksikolatne kiseline. 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 klofibrat pojačavaju hepatičko izlučivanje kolesterola i stoga mogu poticati bilijarnu litijazu, što je suprotno učinku ursodeoksikolatne kiseline koji se koristi za otapanje žučnih kamenaca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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). Ursosan se u trudnoći ne smije koristiti, osim ako nije neophodan.

Žene reproduktivne dobi smiju se liječiti samo ako koriste učinkovitu kontracepciju: preporučuje se nehormonalna kontracepcija ili oralna kontracepcija s niskom razinom estrogena. Međutim, bolesnice koje uzimaju Ursosan 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 majčinu mlijeku su niske, stoga nije vjerojatno očekivati nuspojave u dojenčadi.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima te tijekom liječenja ursodeoksiholnom kiselinom navedene su u tablici u nastavku prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: Vrlo često ($\geq 1/10$), Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA- klasifikacija	Često	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	meke stolice ili proljev opaženi su u kliničkim ispitivanjima	jaka bol u gornjem desnom abdomenu tijekom liječenja PBC-a	mučnina, povraćanje
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		kalcefikacija žučnih kamenaca, dekompenzacija ciroze jetre ¹	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		urtikarija	pruritus

¹ Zabilježeno tijekom terapije primarnog bilijarnog kolangitisa uznapredovalog stupnja koji se djelomično povukao nakon prestanka liječenja.

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 zbog toga 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

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 dosadašnjim saznanjima, djelovanje ursodeoksikolatne kiseline u kolestatskim bolestima i bolestima jetre se vjerojatno zasniva na relativnoj supstituciji lipofilnih toksičnih žučnih kiselina nalik deterdžentima hidrofilnom citoprotektivnom netoksičnom ursodeoksikolatnom kiselinom, na

poboljšanom sekretornom učinku hepatocita i na imunoregulatornim procesima.

Pedijatrijska populacija

Cistična fibroza

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oralno primijenjena ursodeoksikolatna kiselina brzo se apsorbira u jejunumu i gornjem ileumu pasivnim te, u terminalnom ileumu, aktivnim transportom. Apsorpcija je uglavnom 60 – 80%.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon apsorpcije, žučna kiselina u jetri gotovo je u potpunosti konjugirana aminokiselinama glicinom i taurinom te se izlučuje bilijarno. Klirens prvog prolaza kroz jetru iznosi do 60%.

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 sulfatacijom u jetri, te se onda ponovno izlučuje bilijarno i, konačno, fecesom.

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

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.

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 hepatotoksične učinke u skupinama na visokim dozama, uključujući funkcionalne promjene (npr. promjene enzima jetre) i morfološke promjene kao što je proliferacija žučnih vodova, portalna upalna žarišta i hepatocelularna nekroza. Ovi toksični učinci se najvjerojatnije mogu povezati s litokolatnom kiselinom, metabolitom ursodeoksikolatne kiseline, koja se kod majmuna – za razliku od ljudi – ne može detoksificirati.

Kliničkim iskustvom potvrđeno je da opisani hepatotoksični učinci nisu od vidljive važnosti za ljude.

Kancerogeni i mutageni potencijal

Dugotrajna ispitivanja na miševima i štakorima nisu rezultirala dokazima o kancerogenom potencijalu ursodeoksikolatne kiseline.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo* bili su negativni.

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kukuruzni škrob

kukuruzni škrob, prethodno geliran

natrijev škroboglikolat, vrsta A

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Opadry 03B28796 bijela:

- hipromeloza 6
- titanijev dioksid (E171)
- makrogol 400

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

PVC/PVDC/Al blister, kutija.

Veličina pakiranja: 20, 40, 50, 60, 80 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kappler Pharma Consult GmbH

Fonyoder Str. 18

89340 Leipheim

Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-394260635

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.03.2026.