

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

URSOSAN FORTE 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg kyseliny ursodeoxycholové (UDCA).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Téměř bílé, podlouhlé bikonvexní potahované tablety s hlubokou půlicí rýhou na jedné straně a mělkou půlicí rýhou na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Disoluce cholesterolových žlučových kamenů ve žlučníku. Žlučové kameny se na rentgenových snímcích nesmějí zobrazovat jako stíny a jejich průměr nemá přesahovat 15 mm. Žlučník musí být i přes přítomnost žlučových kamenů funkční.

Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy (PBC) za předpokladu nepřítomnosti dekompenzované cirhózy jater.

Pediatrická populace

Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí od 6 let do 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Na užívání přípravku URSOSAN FORTE se nevztahují žádná věková omezení. Přípravek URSOSAN FORTE je vhodný pro pacienty s tělesnou hmotností 47 kg a vyšší. Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 47 kg nebo pro pacienty, kteří nejsou schopni polknout přípravek URSOSAN FORTE, jsou k dispozici jiné lékové formy (suspenze) obsahující kyselinu ursodeoxycholovou.

Pro jednotlivé indikace jsou doporučeny následující denní dávky:

Disoluce cholesterolových žlučových kamenů

Přibližně 10 mg kyseliny ursodeoxycholové na 1 kg tělesné hmotnosti, což odpovídá:

| | |
|--------------|--------------------------|
| do 60 kg | 1 potahované tablety |
| 61 až 80 kg | 1 ½ potahované tablety |
| 81 až 100 kg | 2 potahovaným tabletám |
| nad 100 kg | 2 ½ potahovaným tabletám |

Potahované tablety se užívají vcelku, nerozkousané, večer před spaním, zapíjejí se malým množstvím tekutiny.

Tablety musejí být užívány pravidelně.

Doba potřebná pro rozpuštění žlučových kamenů je obvykle 6 až 24 měsíců v závislosti na jejich velikosti a složení. Pokud po 12 měsících nedojde k žádnému zmenšení velikosti žlučových kamenů, nemá se v léčbě pokračovat.

Úspěšnost léčby je nutno jednou za 6 měsíců kontrolovat sonograficky nebo radiograficky. Rovněž je nutno při následných vyšetřeních kontrolovat, zda v mezidobí nedošlo ke kalcifikaci kamenů. Pokud se tak stane, je třeba léčbu ukončit.

Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy (PBC)

Denní dávka závisí na tělesné hmotnosti a pohybuje se v rozmezí 1 ½ až 3 ½ potahovaných tablet (14 ± 2 mg kyseliny ursodeoxycholové na 1 kg tělesné hmotnosti).

Během prvních 3 měsíců léčby se má denní dávka přípravku URSOSAN FORTE užívat rozděleně během dne. Při zlepšování hodnot jaterních testů se denní dávka může užívat jednou denně, večer.

| Tělesná hmotnost (kg) | URSOSAN FORTE 500 mg potahované tablety | | | | |
|-----------------------|---|-----------|-------|-------------------|--|
| | první 3 měsíce | | | následně | |
| | ráno | v poledne | večer | večer (1 × denně) | |
| 47–62 | ½ | ½ | ½ | 1 ½ | |
| 63–78 | ½ | ½ | 1 | 2 | |
| 79–93 | ½ | 1 | 1 | 2 ½ | |
| 94–109 | 1 | 1 | 1 | 3 | |
| nad 110 | 1 | 1 | 1 ½ | 3 ½ | |

Potahované tablety se polykají nerozkousané a zapíjejí se malým množstvím tekutiny. Je nutno věnovat pozornost tomu, aby byly užívány pravidelně.

Přípravek URSOSAN FORTE se při PBC může užívat neomezeně dlouhou dobu.

Na začátku léčby se může stát, že se u pacientů s primární biliární cholangitidou jejich klinické příznaky zhorší, např. může dojít ke zhoršení svědění. V takovém případě se pokračuje v léčbě dávkou ½ potahované tablety přípravku URSOSAN FORTE denně a léčba má postupně pokračovat zvyšováním denní dávky o ½ potahované tablety týdně, dokud se opět nedosáhne dávky podle příslušného plánu dávkování.

Pediatrická populace

Děti s cystickou fibrózou ve věku od 6 do méně než 18 let

Podává se 20 mg/kg/den ve 2–3 rozdělených dávkách, v případě nutnosti s dalším navýšením na 30 mg/kg/den.

| Tělesná hmotnost (kg) | URSOSAN FORTE 500 mg potahované tablety | | |
|-----------------------|---|-----------|-------|
| | ráno | v poledne | večer |
| 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 |

| | | | |
|---------|----|---|---|
| nad 110 | 1½ | 2 | 2 |
|---------|----|---|---|

4.3 Kontraindikace

Přípravek URSOSAN FORTE se nesmí používat u pacientů:

- s akutním zánětem žlučníku a žlučových cest,
- s obstrukcí žlučových cest (obstrukce choledochu nebo cystiku),
- s častými epizodami biliární koliky,
- s radiokontrastními kalcifikovanými žlučovými kameny,
- s porušenou kontraktilitou žlučníku,
- s hypersenzitivitou na žlučové kyseliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pediatrická populace

Neúspěšná portoenterostomie nebo neobnovení dobrého průtoku žluči u dětí s biliární atrezií.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek URSOSAN FORTE je nutno užívat pod lékařskou kontrolou.

Přípravek URSOSAN FORTE je vhodný pro pacienty s tělesnou hmotností 47 kg a vyšší. Pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 47 kg nebo pro pacienty, kteří nejsou schopni polknout přípravek URSOSAN FORTE, jsou k dispozici jiné lékové formy (suspenze) obsahující kyselinu ursodeoxycholovou.

Během prvních tří měsíců léčby má lékař kontrolovat parametry funkce jater (AST (SGOT), ALT (SGPT) a γ -GT) jednou za 4 týdny, poté jednou za 3 měsíce. Kromě toho, že toto sledování umožňuje při léčbě primární biliární cholangitidy odlišit pacienty s odpovědí na léčbu a bez odpovědi na léčbu, umožňuje i časnou detekci potenciálního hepatálního poškození, zejména u pacientů s primární biliární cholangitidou v pokročilém stádiu.

V případě použití k disoluci cholesterolových žlučových kamenů

Ke zhodnocení účinnosti léčby a včasné detekci případné kalcifikace žlučových kamenů v závislosti na jejich velikosti se má jednou za 6–10 měsíců od zahájení léčby provést zobrazovací vyšetření žlučníku (perorální cholecystografie) s přehlednými a okluzními snímky vstoje a vleže (ultrazvuková kontrola).

Pokud se žlučník na rentgenových snímcích nezobrazí nebo jsou-li přítomny kalcifikované žlučové kameny, narušená kontraktilita žlučníku či četné epizody biliárních kolik, nemá se přípravek URSOSAN FORTE užívat.

Pacientky užívající přípravek URSOSAN FORTE k rozpouštění žlučových kamenů by měly používat účinnou nehormonální metodu antikoncepce, jelikož hormonální antikoncepce může zvýšit riziko vzniku biliární lithiázy (viz body 4.5 a 4.6).

V případě použití k léčbě primární biliární cholangitidy v pokročilém stádiu

Ve velmi vzácných případech byla pozorována dekompenzace cirhózy jater, která po ukončení léčby částečně ustoupila.

U pacientů s PBC se ve vzácných případech mohou na začátku léčby klinické příznaky onemocnění zhoršit, např. může dojít ke zhoršení svědění. V takovém případě se má dávka přípravku URSOSAN FORTE snížit na polovinu 500 mg potahované tablety přípravku URSOSAN FORTE denně a poté se opět postupně zvyšovat tak, jak je popsáno v bodu 4.2.

Pokud se vyskytne průjem, musí se dávka snížit. Pokud průjem přetrvává, je nutno léčbu ukončit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek URSOSAN FORTE se nemá podávat současně s cholestyraminem, kolestipolem nebo antacidy obsahujícími hydroxid hlinitý a/nebo smektit (oxid hlinitý), protože tyto přípravky váží kyselinu ursodeoxycholovou ve střevě a inhibují tak její vstřebávání a účinnost. Je-li užívání přípravku obsahujícího jednu z těchto léčivých látek nezbytné, musí se užívat nejméně 2 hodiny před užitím přípravku URSOSAN FORTE nebo 2 hodiny po jeho užití.

Přípravek URSOSAN FORTE může ovlivňovat absorpci cyklosporinu ze střeva. U pacientů léčených cyklosporinem je proto nutné, aby lékař kontroloval koncentraci této látky v krvi a dávku cyklosporinu v případě nutnosti upravil.

V ojedinělých případech může přípravek URSOSAN FORTE snižovat vstřebávání ciprofloxacinu.

V klinické studii provedené u zdravých dobrovolníků vedlo současné užívání UDCA (500 mg/den) a rosuvastatinu (20 mg/den) k mírně zvýšené plazmatické hladině rosuvastatinu. Klinický význam této interakce také s ohledem na jiné statiny, není znám.

Bylo prokázáno, že kyselina ursodeoxycholová u zdravých dobrovolníků snižuje maximální koncentraci v plazmě (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu. Doporučuje se pozorně sledovat výsledek současného užívání nitrendipinu a kyseliny ursodeoxycholové. Dávku nitrendipinu může být nutné zvýšit. Rovněž byla hlášena interakce s poklesem terapeutického účinku dapsonu.

Tato pozorování, spolu s in vitro zjištěními, by mohla ukazovat na potenciál kyseliny ursodeoxycholové indukovat enzymy cytochromu P450 3A. V dobře navržené studii interakce s budesonidem, který je známým substrátem cytochromu P450 3A, však nebyla indukce pozorována.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, zvyšují sekreci cholesterolu v játrech a mohou tudíž podporovat tvorbu biliárních konkrementů, což je opačný účinek než účinek kyseliny ursodeoxycholové používané k rozpouštění žlučových kamenů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání kyseliny ursodeoxycholové u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo existují jen omezená data. Na základě studií na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita během časně fáze gestace (viz bod 5.3). Přípravek URSOSAN FORTE se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku se mají léčit pouze tehdy, používají-li spolehlivou antikoncepci: doporučují se nehormonální metody nebo perorální antikoncepce s nízkou dávkou estrogenu. U pacientek užívajících přípravek URSOSAN FORTE k rozpouštění žlučových kamenů by se měla používat účinná nehormonální antikoncepce, jelikož hormonální perorální antikoncepce může napomáhat vzniku biliární lithiázy.

Před zahájením léčby se musí vyloučit případné těhotenství.

Kojení

Podle několika málo dokumentovaných případů kojících žen je hladina kyseliny ursodeoxycholové v mateřském mléku velmi nízká a u kojenců pravděpodobně není třeba očekávat žádné nežádoucí účinky.

Fertilita

Na základě studií na zvířatech nebyl prokázán vliv kyseliny ursodeoxycholové na fertilitu (viz bod 5.3). Data o vlivu na fertilitu u člověka po léčbě kyselinou ursodeoxycholovou nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kyselina ursodeoxycholová nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a během léčby kyselinou ursodeoxycholovou jsou uvedeny v tabulce níže, rozdělené podle MedDRA tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů (MedDRA) | Časté | Velmi vzácné | Není známo |
|---------------------------------------|---------------------------|---|------------------|
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | řidší stolice nebo průjem | silná bolest v pravém podžebří během léčby PBC | nauzea, zvracení |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | | kalcifikace žlučových kamenů, dekompenzace cirhózy jater ¹ | |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> | | kopřivka | pruritus |

¹ Pozorováno při léčbě pokročilých stadií PBC, po přerušení léčby částečně odezněla.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při předávkování se může vyskytnout průjem. Jiné příznaky předávkování jsou obecně nepravděpodobné vzhledem k tomu, že se absorpce kyseliny ursodeoxycholové se zvyšující dávkou snižuje, a tudíž se ve zvýšené míře vylučuje stolicí.

Nejsou nutná žádná specifická protipatření. Následky ve formě průjmu se léčí symptomaticky s obnovou rovnováhy tekutin a elektrolytů.

Další informace pro zvláštní skupiny pacientů

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami UDCA (28–30 mg/kg/den) u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou (užití off-label) byla spojena s vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest; přípravky obsahující žlučové kyseliny, ATC kód: A05AA02

Kyselina ursodeoxycholová se nachází v malém množství v lidské žluči.

Po perorálním podání vyvolává pokles saturace žlučníku cholesterolem blokováním resorpce cholesterolu ve střevě a pokles vylučování cholesterolu do žluče. Postupné rozpouštění

cholesterolových žlučových kamenů je pravděpodobně způsobováno disperzí cholesterolu a vznikem tekutých krystalů.

Podle dosavadních poznatků spočívá účinek kyseliny ursodeoxycholové u onemocnění jater a cholestázy v relativní výměně lipofilních, detergentních látkám podobných, toxických žlučových kyselin za hydrofilní, cytoprotektivní a netoxickou kyselinu ursodeoxycholovou, zlepšení sekreční kapacity hepatocytů a imunoregulačních procesů.

Pediatrická populace

Cystická fibróza

Z klinických zpráv jsou k dispozici dlouhodobé zkušenosti za 10 a více let s léčbou UDCA u pediatrických pacientů trpících cystickou fibrózou s hepatobiliárními poruchami (CFAHD). Existují důkazy o tom, že léčba UDCA dokáže omezit proliferaci žlučových ductů, zastavit progresi histologického poškození, a dokonce zvrátit hepatobiliární změny, je-li podávána v časném stádiu CFAHD. Léčba UDCA má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy CFAHD za účelem optimalizace efektivity léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálně podaná kyselina ursodeoxycholová se rychle vstřebává v jejunu a horní části ilea pasivním, v terminálním ileu aktivním transportem. Absorbované množství se obvykle pohybuje v rozmezí 60–80 %. Po vstřebání se tato žlučová kyselina metabolizuje téměř úplnou konjugací s aminokyselinami glycinem a taurinem v játrech, poté se vylučuje žlučí. „First pass-clearance“ v játrech dosahuje až 60 %.

V závislosti na denní dávce a na základním onemocnění nebo stavu jater je ve žluči kumulováno více hydrofilní kyseliny ursodeoxycholové. Zároveň dochází k relativnímu poklesu ostatních, více lipofilních žlučových kyselin.

Ve střevě probíhá částečné bakteriální odbourávání na kyselinu 7-keto-lithocholovou a lithocholovou. Kyselina lithocholová je hepatotoxická a u řady zvířecích druhů vyvolává parenchymatózní poškození jater. U člověka se tato kyselina vstřebává jen ve velmi malé míře. Vstřebený podíl podléhá v játrech sulfataci a je tudíž detoxikován, poté opět následuje vyloučení žlučí a následně stolicí. Biologický poločas eliminace kyseliny ursodeoxycholové je přibližně 3,5 až 5,8 dne.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity u zvířat neprokázaly žádné toxické poškození.

Chronická toxicita

Ve studiích subchronické toxicity u opic byly zjištěny u skupin, které dostávaly vysoké dávky, hepatotoxické účinky zahrnující funkční změny (např. změny jaterních enzymů) a morfologické změny, jako je proliferace žlučových ductů, portální zánětlivá ložiska a hepatocelulární nekróza. Tyto toxické účinky lze s největší pravděpodobností připisat kyselině lithocholové, metabolitu kyseliny ursodeoxycholové, která u opic – na rozdíl od člověka – není detoxikována.

Klinické zkušenosti potvrzují, že popisované hepatotoxické účinky nemají u člověka žádný zjevný význam.

Karcinogenní a mutagenní potenciál

V dlouhodobých studiích u myši a potkanů nebyly zjištěny žádné známky svědčící pro to, že by kyselina ursodeoxycholová měla karcinogenní potenciál.

Testy *in vitro* a *in vivo* na genotoxicitu byly u kyseliny ursodeoxycholové negativní.

Reprodukční toxicita

Ve studiích u potkanů došlo při dávce 2000 mg kyseliny ursodeoxycholové na 1 kg tělesné hmotnosti k aplazii ocásků. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, i když se vyskytovaly

embryotoxické účinky (od dávky 100 mg na 1 kg tělesné hmotnosti). Kyselina ursodeoxycholová neměla žádný vliv na fertilitu potkanů a neovlivňovala peri-/postnatální vývoj mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

- Kukuřičný škrob
- Předbobtnalý kukuřičný škrob
- Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý
- Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

- Hypromelosa 6
- Oxid titaničitý (E171)
- Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVdC a Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

43/711/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 7. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 3. 2026