

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

URSOBIL[®], 250 mg, kapsula, tvrda

INN: ursodeoksiholna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 250 mg ursodeoksiholne kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Izgled: beli homogeni prašak u neprovidnim, dvodelnim želatinskim kapsulama bele boje, veličina „0”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Rastvaranje radiolucenih holesterolskih žučnih kamenaca, dijametra manjeg od 15 mm kod pacijenata sa funkcionalnom žučnom kesom.
- Terapija primarne bilijarne ciroze (PBC) kod pacijenata bez dekompenzovane hepatičke ciroze.

Pedijatrijska populacija:

Hepatobilijarni poremećaji udruženi sa cističnom fibrozom kod dece uzrasta od 6 do 18 godina.

4.2. Doziranje i način primene

Nema starosnih ograničenja za primenu leka URSOBIL za lečenje PBC i rastvaranje holesterolskih žučnih kamenaca. Lek je namenjen za pacijente telesne mase veće od 47 kg i pacijente koji su u stanju da progutaju lek URSOBIL.

Sledeće dnevne doze se preporučuju za pojedine indikacije kod odraslih i starijih pacijenata:

Za rastvaranje holesterolskih žučnih kamenaca

Približno 10 mg ursodeoksiholne kiseline po kg telesne mase, što odgovara:

do 60 kg	2 kapsule, tvrde
61 – 80 kg	3 kapsule, tvrde
81 – 100 kg	4 kapsule, tvrde
Preko 100 kg	5 kapsula, tvrdih

Tvrde kapsule treba progutati cele, sa dovoljnom količinom tečnosti, uveče pred spavanje. Kapsule se moraju uzimati redovno.

Vreme potrebno za rastvaranje žučnih kamenaca obično iznosi 6 – 24 meseca. Ukoliko posle 12 meseci ne dođe do smanjenja dimenzija kamenaca, terapiju ne treba nastaviti.

Uspeh terapije treba pratiti ultrazvučnim ili rendgenskim pregledom svakih 6 meseci. Pri kontrolnim pregledima treba proveravati da li je u međuvremenu došlo do kalcifikacije kamenaca. U tom slučaju, terapija mora biti prekinuta.

Za terapiju primarne bilijarne ciroze (PBC)

Dnevna doza zavisi od telesne mase i kreće se u rasponu od 3 do 7 tvrdih kapsula (14 ± 2 mg ursodeoksiholne kiseline po kg telesne mase).

Tokom prvih 3 meseca terapije, lek URSOBIL treba uzimati u podeljenim dozama tokom dana. Sa poboljšanjem vrednosti parametara funkcije jetre, dnevna doza se može uzimati odjednom uveče.

Telesna masa (kg)	URSOBIL, 250 mg, kapsule, tvrde			
	prva 3 meseca			nakon toga
	ujutru	podne	uveče	uveče (jednom dnevno)
47 – 62	1	1	1	3
63 – 78	1	1	2	4
79 – 93	1	2	2	5
94 – 109	2	2	2	6
preko 110	2	2	3	7

Tvrde kapsule treba progutati cele, sa dovoljnom količinom tečnosti. Lek URSOBIL se mora uzimati redovno.

Kod primarne bilijarne ciroze, dužinu trajanja terapije lekom URSOBIL treba odrediti na osnovu kliničke slike.

Kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom, u retkim slučajevima, klinički simptomi mogu da se pogoršaju u početku terapije, npr. može da se pojača svrab. U tom slučaju, terapiju treba najpre nastaviti primenom jedne URSOBIL, 250 mg, tvrde kapsule na dan, a zatim postepeno povećavati dozu (nedeljno povećavati dnevnu dozu za po jednu tvrdi kapsulu) dok se ponovo ne dostigne doza indikovana za odgovarajući režim doziranja.

Pedijatrijska populacija

Deca sa cističnom fibrozom uzrasta od 6 do 18 godina:

20 mg/kg/dan podeljeno u 2 do 3 doze, uz dalje povećanje do 30 mg/kg/dan ako je potrebno

Telesna masa TM (kg)	Dnevna doza (mg/kg TM)	URSOBIL, 250mg, kapsule, tvrde		
		ujutru	podne	uveče
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

Lek URSOBIL se ne sme koristiti kod pacijenata sa:

- preosetljivošću na ursodeoksiholnu kiselinu, druge žučne kiseline ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- akutnom inflamacijom žučne kese ili žučnih puteva
- okluzijom žučnih puteva (okluzijom glavnog žučnog kanala ili cističnog kanala)
- čestim epizodama bilijarnih kolika
- radiološki netransparentnim kalcifikovanim žučnim kamencima
- poremećajem kontraktilnosti žučne kese.

Pedijatrijska populacija

- Neuspešna portoenterostomija ili u slučajevima bez oporavka dobrog žučnog toka kod dece sa bilijarnom atrezijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena leka URSOBIL treba da bude pod lekarskim nadzorom.

Tokom prva 3 meseca terapije, lekar treba da prati parametre funkcije jetre AST (SGOT), ALT (SGPT) i γ -GT u intervalima od 4 nedelje, a potom na svaka 3 meseca. Ovakvim praćenjem se obezbeđuje rano dijagnostikovanje bilo kog funkcionalnog poremećaja jetre. Osim što omogućava identifikaciju pacijenata koji reaguju na terapiju i onih koji ne reaguju kod pacijenata koji se leče od primarne bilijarne ciroze, ovo praćenje takođe omogućava rano prepoznavanje potencijalnog pogoršanja funkcije jetre, naročito kod pacijenata sa uznapredovalim stadijumom primarne bilijarne ciroze.

Kada se koristi za rastvaranje holesterolskih žučnih kamenaca:

Da bi se procenio uspeh terapije i blagovremeno otkrile eventualne kalcifikacije žučnih kamenaca, zavisno od dimezija kamenaca, žučnu kesu je potrebno vizualizovati (oralna holecistografija), zatim ponovo pregledati i pogledati okluzije u uspravnom i ležećem položaju (ultrazvučna kontrola) 6 – 10 meseci nakon započinjanja terapije.

Lek URSOBIL se ne sme primenjivati kada žučna kesa nije vidljiva rendgenski, kod kalcifikovanih žučnih kamenaca, u slučaju poremećaja kontraktilnosti žučne kese ili čestih epizoda bilijarnih kolika.

Pacijentkinje koje koriste lek URSOBIL za rastvaranje žučnih kamenaca treba da koriste efektivne nehormonske metode kontracepcije, jer hormonski kontraceptivi mogu da povećaju bilijarnu litijazu (videti odeljke 4.5 i 4.6).

Kada se koristi kod uznapredovale primarne bilijarne ciroze:

U veoma retkim slučajevima, uočena je dekompenzovana ciroza jetre koja je delimično bila reverzibilna nakon prestanka terapije.

Kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom, u retkim slučajevima, na početku terapije mogu da se pogoršaju klinički simptomi, npr. može da se pojača svrab. U ovom slučaju, dozu leka URSOBIL treba smanjiti na jednu kapsulu na dan i, zatim, postepeno ponovo povećavati, kako je opisano u odeljku 4.2.

Ukoliko pacijent ima dijareju, doza se mora smanjiti, a u slučaju perzistentne dijareje, terapiju treba prekinuti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek URSOBIL ne treba davati istovremeno sa holestiraminom, holestipolom ili antacidima koji sadrže aluminijum-hidroksid i/ili smektit (aluminijum-oksidi), jer ovi lekovi vezuju ursodeoksiholnu kiselinu u crevima i tako inhibišu njenu resorpciju i dejstvo. Ukoliko je primena lekova koji sadrži neku od ovih supstanci neophodna, lek se mora uzeti najmanje 2 sata pre ili posle uzimanja leka URSOBIL.

Lek URSOBIL može uticati na resorpciju ciklosporina iz creva. Kod pacijenata koji primaju ciklosporin, lekar treba da prati koncentraciju ove supstance u krvi i da, ukoliko je potrebno, prilagodi dozu ciklosporina.

U izolovanim slučajevima, lek URSOBIL može da smanji resorpciju ciprofloksacina.

U kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, istovremena primena ursodeoksiholne kiseline (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) (500 mg/dan) i rosuvastatina (20 mg/dan) rezultovala je blago povećanim koncentracijama rosuvastatina u plazmi. Klinički značaj ove interakcije, kao i interakcije sa drugim statinima nije poznat.

Pokazano je da kod zdravih dobrovoljaca ursodeoksiholna kiselina smanjuje maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i površinu ispod krive (PIK) kalcijumskog antagoniste nitrendipina. Preporučuje se pažljivo praćenje rezultata istovremene primene nitrendipina i UDCA. Može biti potrebno povećanje doze nitrendipina.

Takođe, prijavljena je i interakcija pri kojoj slabi terapijsko dejstvo dapsona.

Ova zapažanja, zajedno sa *in vitro* nalazima, mogla bi da ukažu na to da je moguće da ursodeoksiholna kiselina indukuje enzime citohroma P450 3A. Međutim, indukcija nije zapažena u dobro dizajniranoj studiji interakcije sa budesonidom, koji je poznati supstrat citohrom P450 3A.

Estrogeni i supstance koje smanjuju vrednosti holesterola u krvi, kao što je klofibrat, povećavaju hepaticku sekreciju holesterola i stoga mogu da doprinesu formiranju žučnih kamenaca što je suprotno dejstvu UDCA koja se koristi za rastvaranje žučnih kamenaca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj ursodeoksiholne kiseline na plodnost (videti odeljak 5.3). Nisu dostupni podaci o uticaju terapije ursodeoksiholnom kiselinom na plodnost kod ljudi.

Trudnoća

Nema podataka o primeni ursodeoksiholne kiseline kod trudnica ili su podaci ograničeni. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost tokom rane faze gestacije (videti odeljak 5.3). Lek URSOBIL se ne sme primenjivati u trudnoći, osim kada je to zaista neophodno.

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da budu lečene samo ukoliko koriste pouzdanu kontracepciju.

Preporučuju se nehormonski metodi kontracepcije ili oralni kontraceptivi na bazi malih doza estrogena. Međutim, pacijentkinje koje uzimaju lek URSOBIL za rastvaranje žučnih kamenaca treba da koriste efektivne nehormonske metode kontracepcije, jer hormonski oralni kontraceptivi mogu da doprinesu nastanku žučnih kamenaca. Pre započinjanja lečenja mora se isključiti mogućnost trudnoće.

Dojenje

Prema nekoliko dokumentovanih slučajeva, kod dojilja su nivoi ursodeoksiholne kiseline u mleku veoma mali i verovatno ne treba očekivati neželjene reakcije kod odojčadi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek URSOBIL nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Procena neželjenih dejstava je bazirana na sledećim podacima o učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Gastrointestinalni poremećaji:

U kliničkim ispitivanjima, prijava mekih stolica ili dijareje tokom terapije ursodeoksiholnom kiselinom je bila česta.

Veoma retko, tokom terapije primarne bilijarne ciroze, javljao se jak bol u gornjem abdomenu sa desne strane.

Hepatobilijarni poremećaji:

Tokom terapije ursodeoksiholnom kiselinom u veoma retkim slučajevima može da dođe do kalcifikacije žučnih kamenaca.

Tokom terapije uznapredovale primarne bilijarne ciroze, u veoma retkim slučajevima je bila primećena dekompenzovana ciroza jetre kod koje je, nakon prekida terapije, dolazilo do delimične regresije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Veoma retko se može pojaviti urtikarija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučajevima predoziranja, može doći do pojave dijareje. Uopšteno, pojava drugih simptoma predoziranja je malo verovatna s obzirom da sa povećanjem doze resorpcija ursodeoksiholne kiseline se smanjuje, pa se sa tim u vezi u većoj količini izlučuje fecesom.

Nisu potrebne specifične protivmere, a posledice dijareje treba lečiti simptomatski, nadoknadom tečnosti i uspostavljanjem balansa elektrolita.

Dodatne informacije za posebne populacije:

Dugotrajna terapija velikim dozama ursodeoksiholne kiseline (28-30 mg/kg/dan) kod pacijenata sa primarnim sklerozirajućim holangitisom (*off-label* primena) je bila povezana sa učestalijim javljanjem ozbiljnih neželjenih događaja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Terapija bolesti žučnih puteva i jetre; terapija bolesti žučnih puteva; preparati žučnih kiselina

ATC šifra: A05AA02

Mehanizam dejstva

U žuči kod ljudi se nalaze male količine ursodeoksiholne kiseline.

Posle oralne primene, ursodeoksiholna kiselina smanjuje zasićenje žuči holesterolom tako što inhibira resorpciju holesterola iz creva i smanjuje sekreciju holesterola u žuč. Postepeno rastvaranje holesterolskih žučnih kamenaca se verovatno javlja kao posledica disperzije holesterola i stvaranja tečnih kristala.

Prema aktuelnim saznanjima, pretpostavlja se da je dejstvo ursodeoksiholne kiseline kod hepatičkih i holestatskih bolesti rezultat relativne supstitucije lipofilnih, detedžentu sličnih, toksičnih žučnih kiselina hidrofилnom, citoprotektivnom, netoksičnom ursodeoksiholnom kiselinom, poboljšanja sekretornog kapaciteta hepatocita i imunoregulatornih procesa.

Pedijatrijska populacija

Cistična fibroza

U kliničkim ispitivanjima je zapaženo dugogodišnje iskustvo, u trajanju od 10 godina i više, primene ursodeoksiholne kiseline u lečenju pedijatrijskih pacijenata koji boluju od hepatobilijarnih poremećaja udruženih sa cističnom fibrozom (engl. *cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease*, CFAHD). Postoje dokazi da terapija sa ursodeoksiholnom kiselinom može da smanji proliferaciju žučnih puteva, zaustavi napredovanje histološkog oštećenja, pa čak i da poništi hepatobilijarne promene ako se počne sa primenom u ranoj fazi CFAHD. Terapiju sa ursodeoksiholnom kiselinom treba početi odmah po postavljanju dijagnoze CFAHD kako bi se postigla optimalna efikasnost lečenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Oralno primenjena ursodeoksiholna kiselina se brzo resorbuje, pasivnim transportom u jejunumu i gornjem ileumu i aktivnim transportom u terminalnom ileumu. Uopšteno, stepen resorpcije iznosi 60-80%. Nakon resorpcije, ursodeoksiholna kiselina u jetri skoro u potpunosti je konjugovana sa aminokiselinama glicinom i taurinom i zatim se izlučuje u žuč. Klirens prvog prolaza kroz jetru iznosi do 60%.

Količina hidrofилne ursodeoksiholne kiseline koja se akumulira u žuči zavisi od dnevne doze i postojećeg poremećaja ili stanja jetre. Istovremeno, primećeno je relativno smanjenje drugih lipofilnijih žučnih kiselina. Pod uticajem intestinalnih bakterija dolazi do delimične razgradnje do 7-keto-litoholne kiseline i litoholne kiseline. Litoholna kiselina je hepatotoksična i kod znatnog broja životinjskih vrsta uzrokuje oštećenje parenhima jetre. Kod ljudi, resorbuju se samo veoma male količine koje se u jetri sulfatizuju i na taj način detoksifikuju, a zatim izluče u žuč, pa u feces.

Biološko poluvreme eliminacije ursodeoksiholne kiseline iznosi 3,5 – 5,8 dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

a) Akutna toksičnost

Studije akutne toksičnosti na životinjama nisu otkrile bilo kakvo toksično oštećenje.

b) Hronična toksičnost

Studije subhronične toksičnosti na majmunima su pokazale hepatotoksična dejstva kod grupa kojima su date velike doze, uključujući i funkcionalne promene (npr. promene enzima jetre) i morfološke promene kao što je proliferacija žučnih puteva, portalne fokalne inflamacije i hepatocelularne nekroze. Ova toksična dejstva se najverovatnije mogu pripisati litoholnoj kiselini, metabolitu ursodeoksiholne kiseline, koja se kod majmuna, za razliku od ljudi, ne detoksikuje. Kliničko iskustvo potvrđuje da opisana hepatotoksična dejstva nemaju vidljivog značaja za ljude.

c) Karcinogeni i mutageni potencijal

Dugotrajne studije na miševima i pacovima nisu pružile dokaze o karcinogenom potencijalu ursodeoksiholne kiseline.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo* sa ursodeoksiholnom kiselinom su bili negativni.

d) Reproductivna toksičnost

U studijama na pacovima, registrovana je pojava aplazije repa posle doze od 2000 mg ursodeoksiholne kiseline po kg telesne mase. Kod kunića, nisu otkrivena teratogena dejstva iako su zapažena embriotoksična dejstva (doze od 100 mg po kg telesne mase). Ursodeoksiholna kiselina nije imala uticaja na plodnost pacova i nije uticala na peri-/postnatalni razvoj mladunaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro kapsule:

Magnezijum-stearat

Skrob, kukuruzni

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Omotač kapsule:

Titan-dioksid (E171)

Želatin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Al blister sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 5 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDUZEĆE NOVOS DOO BEOGRAD

Cara Dušana 207

Beograd - Zemun

Tel.: 011 3773 508

Faks: 011 3773 504

e-mail: josipa.zlatkovic@novos.co.rs

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04723-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

05.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2018.