

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

URSOSAN  
250 mg  
kapsula, tvrda  
*ursodeoksiholna kiselina*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg ursodeoksiholne kiseline.  
Za potpuni spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda  
Bijele, tvrde, želatinozne kapsule koje sadrže bijele granule.

### 4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Rastvaranje holesterolskih žučnih kamenaca kod pacijenata sa visokim rizikom od operacije i nakon litotripsije. Uspješan tretman zahtijeva funkcionalni žučni mjehur i prisustvo čistih radiolucentnih holesterolskih žučnih kamenaca koji ne prelaze 1,5 cm u promjeru.
- Liječenje primarne bilijarne ciroze stadij I i II
- Liječenje primarnog sklerozirajućeg holnagitisa
- Liječenje hepatitisa raznih etiologija sa holestatskim sindromom
- Liječenje reaktivnog gastritisa u duodenogastričnom refluksu

#### *Pedijatrijska populacija*

Hepatobilijarni poremećaji povezani sa cističnom fibrozom kod djece i adolescenata od 6 do 18 godina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

##### **Rastvaranje holesterolskih žučnih kamenaca**

Preporučena doza u odraslih pacijenata je 2 do 5 kapsula dnevno, ovisno o tjelesnoj težini (10mg/kg/dan).

Ukupna doza treba se uzeti odjednom, uveče prije spavanja. Lijek treba redovito uzimati.

Tjelesna težina	Ursodeoksiholne kiseline	Broj kapsula
do 60 kg	500 mg	2
61- 80 kg	750 mg	3
81-100 kg	1000 mg	4
preko 100 kg	1250 mg	5

Trajanje i efikasnost tretmana ovisni su o veličini žučnih kamenaca i saradnji pacijenata, te obično traje od 6 do 24 mjeseca. Ako se unutar jedne godine od tretmana ne smanji veličina kamenaca, ne preporuča se nastavak liječenja. Tokom prvih 3 mjeseca tretmana potrebno je da se redovito prati serumski aminotransferazi u pravilnim intervalima od 4 sedmice. Ako se pronađu patološke vrijednosti, preporuča se privremeno smanjenje doze Ursosana. Rastvaranje žučnih kamenaca mora se ultrazvučno nadgledati barem u intervalima jednom u 6 mjeseci. Nakon rastvaranja žučnih kamenaca preporuča se da se tretman nastavi sljedeća 3 mjeseca da bi se osiguralo potpuno rastvaranje žučnih kamenaca.

#### **Primarna bilijarna ciroza stadij I i II te druga stanja povezana sa intrahepatičom holestazom**

Dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini pacijenta i obično iznosi 10-15 mg/kg/dan (2-6 kapsula) uzete u 2-3 podijeljene doze.

#### **Reaktivni gastritis u duodenogastričnom refluksu**

Preporučena doza je 1 kapsula (250 mg) dnevno, uzeta navečer prije spavanja. Za liječenje ove indikacije lijek Ursosan je obično potrebno uzimati 10-14 dana.

Doziranje u djece iznad 2 godine je individualno. Uobičajena preporučena doza je 10-20 mg/kg/dan. Potrebno je blago povećanje doze da bi se kompenzirala smanjena crijevna apsorpcija. Za djecu mlađu od 6 godina, prikladan je drugi oblik lijeka.

#### *Pedijatrijska populacija*

#### **Djeca i adolescenti sa cističnom fibrozom od 6 do 18 godina**

Dozu od 20 mg/kg/dan treba dati podijeljenu u 2 do 3 doze sa daljnjim povećanjem na 30 mg/kg/dan, ako je potrebno.

#### Način primjene

Kapsule se trebaju progutati cijele, neprožvakane, sa dovoljnom količinom tečnosti.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji od pomoćnih supstanci navedene u dijelu 6.1
- Akutna upala žučnog mjehura i žučnog trakta
- Okluzija ekstrahepatičkog žučnog trakta (okluzija glavnog žučovoda ili mjehurnog žučovoda)
- Učestale epizode žučnih kolika
- Radio-neprovidni kalcificirani žučni kamenci
- Oštećenje kontraktilnosti žučnog mjehura

#### *Pedijatrijska populacija*

Neuspješna portoenterostomija ili djeca sa bilijarnom atresijom bez dobrog protoka žuči.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Ursosan kapsule treba upotrebljavati isključivo pod nadzorom ljekara.

Nadležni ljekar treba pratiti prva 3 mjeseca liječenja vrijednosti jetrenih parametara (AST, ALT,  $\gamma$ -GT) svake 4 sedmice, a nakon toga svaka 3 mjeseca.

Pored toga što omogućuje praćenje pravilnog odgovora u pacijenata koji boluju od primarne bilijarne ciroze efikasnosti terapije, ovo praćenje omogućava i pravovremeno otkrivanje mogućih rizika jetrenih oštećenja, posebno kod pacijenata u uznapredovalom stadiju primarne bilijarne ciroze.

Kod primjene za rastvaranje holestorolskih žučnih kamenaca:

Da bi se omogućila evaluacija ishoda liječenja i pravovremena dijagnoza eventualne kalcifikacije žučnog kamenca, potrebno je 6 do 10 mjeseci nakon početka terapije žučnu kesu prikazati (oralna holecistografija) sa pogledom na žučne vodove u stojećem i ležećem položaju ili ultrazvučna kontrola (ovisno o veličini žučnog kamenca).

Ursosan se ne bi trebao uzimat ukoliko se žučni mjehur ne može prikazati X-zrakama, ili u slučajevima kalcificiranih žučnih kamenaca.

Pacijentice koje uzimaju Ursosan za rastvaranje žučnih kamenaca, trebaju primjenjivati efektivnu nehormonsku kontracepciju, jer primjena hormonske kontracepcije može pospiješiti bilijarnu litijazu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6)

Kod primjene u terapiji uznapredovalog stadije primarne bilijarne ciroze:

U veoma rijetkim slučajevima, primjećena je pojava dekompenzirane ciroze jetre, sa parcijalnom regresijom nakon prekida liječenja.

Kod pacijenata sa PBC u rijetkim slučajevima, klinički simptomi se mogu pogoršati npr. pojačan svrbež. U ovom slučaju, terapiju treba nastaviti sa 1 kapsulom Ursosana od 250 mg dnevno i postepeno povećavati dozu za jednu kapsulu sedmično sve dok se ne postigne doza naznačena u režimu doziranja.

U slučaju pojave dijareje, doza se mora smanjiti, a u slučaju dugotrajne dijareje terapiju treba prekinuti.

*Pedijatrijska populacija*

S obzirom na jačinu kapsule, Ursosan nije prikladan za djecu mlađu od 6 godina.

#### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ursosan se ne smije uzimati istovremeno sa holestiraminom ili holestipolom ili antacidima koji sadrže aluminij hidroksid ili aluminij oksid, jer ovi preparati vežu ursodeoksiholnu kiselinu u crijevu i time inhibiraju njenu apsorpciju i efikasnost. Ukoliko je primjena ovih lijekova neophodna, treba ih uzimati dva sata prije ili nakon uzimanja lijeka Ursosan.

Ursosan može uticati na apsorpciju ciklosporina iz crijeva. Zbog toga je potrebno vršiti pažljivo praćenje koncentracije ciklosporina u krvi od strane ljekara i po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

U izolovnim slučajevima Ursosan može smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, istovremena primjena ursodeoksiholne kiseline (500 mg/dan) i rozuvastina (20 mg/dan) dovelo je do blagog porasta nivoa rozuvastina u plazmi. Klinički značaj ove interakcije, kao i potencijalnih interakcija sa drugim statinima, nije poznat.

Pokazalo se da ursodeoksiholna kiselina kod zdravih ispitanika smanjuje maksimalnu plazmatsku koncentraciju ( $C_{max}$ ) i područje ispod krive (AUC) antagonista kalcij nifedipina. Preporučuje se

pažljiv monitoring prilikom istovremene primjene nitrendipina i ursodeoksiholne kiseline. Eventualno je potrebno razmotriti povećanje doze nitrendipina. Primjećen je smanjen terapijski efekat dapsona. Na osnovu ovih posmatranja i *in-vitro* nalaza može se pretpostaviti da ursodeoksiholna kiselina inducira enzim citohroma P450 3A. Međutim, dobro dizajnirana studija interakcije sa budesonidom, koji je poznat kao supstrat citohroma P450 3A, nije pokazala indukciju od strane ursodeoksiholne kiseline.

Estrogenski hormoni i agensi koji smanjuju nivo holesterola u krvi, kao npr klofibrat povećavaju sekreciju holesterola iz jetre i mogu pospješiti bilijarnu litijazu, što predstavlja kontra efekat ursodeoksiholnoj kiselinu koja se koristi za rastvaranje žučnih kamenaca.

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni ursodeoksiholne kiseline u trudnoći. Studije na životinjama pružile su dokaze reproduktivne toksičnosti u ranoj fazi gestacije. Ursosan se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako nije neophodno.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju uzimati pouzdane kontraceptive tokom liječenja ursodeoksiholnom kiselinom: preporučuju se nehormonski kontraceptivi ili oralni kontraceptivi sa niskom dozom estrogena. U pacijenata koji koriste ursodeoksiholnu kiselinu za rastvaranje žučnih kamenaca preporučuje se korištenje nehormonskih kontraceptiva, jer hormonski oralni kontraceptivi mogu povećati bilijarnu litijazu. Potrebno je isključiti trudnoću prije početka tretmana.

##### Laktacija

Na osnovu nekoliko zabilježenih slučajeva, nivo ursodeoksiholne kiseline u mlijeku dojilja je veoma nizak, te pojava neželjenih reakcija u dojenčadi nije vjerovatna.

##### Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale negativan efekat ursodeoksiholne kiseline na plodnost. Nema raspoloživih podataka vezanih za efekat na plodnost u ljudi poslije tretmana ursodeoksiholnom kiselinom.

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nije primjećen uticaj ursodeoksiholne kiseline na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

#### **4.8 Neželjeni efekti lijeka**

Procjena neželjenih efekata se bazira na sljedećim podacima o učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), veoma rijetko ( $< 1/10.000$ ), nepoznati (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka)

##### Gastrointestinalni poremećaji:

*Često:* meka stolica ili dijareja prijavljena je u kliničkim studijama za vrijeme liječenja.

*Veoma rijetko:* teška bol na desnoj strani gornjeg abdomena (kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom jetre).

##### Hepatobilijarni poremećaji:

*Vrlo rijetko:* kalcifikacija žučnih kamenaca, dekompenzacija jetrene ciroze (kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom u uznapređovalom stadiju), koja se djelimično povukla nakon prekida liječenja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

*Veoma rijetko:* urtikarija (uglavnom na početku liječenja).

#### Prijavljivanje neželjenih efekata

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja ursodeoksiholnom kiselinom može se javiti dijareja. U tom slučaju, doza se mora smanjiti, i ako dijareja potraje liječenje se mora prekinuti.

Općenito, drugi simptomi predoziranja nisu vjerovatni, jer se pri povećanju doze smanjuje apsorpcija ursodeoksiholne kiseline i u većoj količini se izlučuje fecesom.

U slučaju predoziranja, nisu potrebne posebne protiv-mjere. Ako se rijetke stolice pojave, liječe se simptomatski nadoknadom tekućine i elektrolita.

#### Dodatne informacije za posebnu populaciju

Dugoročno liječenje sa visokim dozama ursodeoksiholne kiseline (28-30 mg/kg/dan) kod pacijenata sa primarnim sklerozirajućim holangitisom bilo je povezano s povećanim stepenom ozbiljnih neželjenih reakcija.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za liječenje bolesti žučnih puteva.

ATC kod: A05AA02

Ursodeoksiholna kiselina se nalazi u malim količinama u ljudskoj žuči. Sintetizira se u jetri putem 7-keto-litoholne kiseline koja je produkt bakterijske oksidacije kenodeoksiholne kiseline. Ursodeoksiholna kiselina je više hidrofilna i gotovo netoksična u poredbi s drugim žučnim kiselinama.

Nakon oralne primjene ursodeoksiholna kiselina inhibira apsorpciju holesterola u crijevu, smanjuje sintezu holesterola u jetri i smanjuje sekreciju endogenog holesterola u žuč. Postepeno rastvaranje

holesterolskih žučnih kamenaca se vjerovatno javlja kao posljedica disperzije holesterola i stvaranja tečnih kristala.

Blagotvorni učinak ursodeoksiholične kiseline u kolestazi i refluksnom gastritisu se dobije izmjenom omjera lipofilnih žučnih kiselina i hidrofilnih koncentracija ursodeoksiholne kiseline, što nastaje zbog opskrbe egzogene ursodeoksiholne kiseline i stvaranja netoksičnih miješanih micela. Ursodeoksiholna kiselina formira miješane micelle s nepolarnom kenodeoksiholnom žučnom kiselinom. U tim micelama kenodeoksiholna kiselina predstavlja apolarnu jezgru, a ursodeoksiholna kiselina kovertu. Na taj način, toksična kenodeoksiholna kiselina je zarobljena unutar micelle, pa je potisnut toksični i membranski štetni učinak refluksne tekućine u želučanom soku.

Zbog polarne prirode ursodeoksiholne kiseline, nastaju molekularni parovi koji se mogu ugraditi u stanične membrane bogate fosfolipidima. Kao rezultat toga, stanična membrana se stabilizira i više nije podložna agresivnim učincima citotoksičnih micela.

Ovaj efekat je posredovan citoprotektivnim i imunološkim delovanjem ursodeoksiholne kiseline.

Postoje tri glavna mehanizma djelovanja ursodeoksiholne kiseline kod primarne bilijarne ciroze:

- Zamjena apolarnih žučnih kiselina (stvaranje neotrovničkih miješanih micela)
- Stabilizacija stanične membrane
- Imunološka akcija.

*Pedijatrijska populacija*

#### **Cistična fibroza**

Od kliničkih izvještaja dostupno je dugotrajno iskustvo do deset i više godina korištenja ursodeoksiholne kiseline kod pedijatrijskih pacijenata koji boluju od hepatobilijarnih bolesti udruženih sa cističnom fibrozom. Postoje dokazi da liječenje sa ursodeoksiholnom kiselinom može smanjiti proliferaciju žučnih kanala, zaustaviti napredovanje histološkog oštećenja, pa čak i preokrenuti hepatobilijarne promjene, ukoliko se lijek primjeni u ranoj fazi cistične fibroze. Liječenje sa ursodeoksiholnom kiselinom treba započeti čim se dijagnosticira cistična fibroza kako bi se optimizirala učinkovitost lijeka.

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Oralno primjenjena ursodeoksiholna kiselina se brzo apsorbira u jejunumu i gornjem ileumu pasivnim i u terminalnom ileumu aktivnim transportom. Vršna koncentracija u plazmi postiže se 30-60 minuta nakon primjene.

### Biotransformacija i eliminacija

Nakon apsorpcije, ova žučna kiselina je metabolizirana skoro u potpunosti konjugacijom sa aminokiselinama glicinom i taurinom i zatim izlučena iz jetre u žuč.

Ursodeoksiholna kiselina se u crijevima dekonjuguje i dehidrolizira u litoholnu kiselinu. Kroz enterohepatičku cirkulaciju ova se kiselina transportira u jetru i tamo se transformira natrag u kenodeoksiholnu i ursodeoksiholnu kiselinu. U vezi s gore spomenutom transformacijom, čini se da je za vrijeme liječenja ursodeoksiholnom kiselinom važna količina litoholne kiseline. Litoholna kiselina se djelimično apsorbira i veže na sulfatni anion, a dalje se konjuguje sa glicinom i taurinom i izlučuje u žuči. Ovi se derivati tek u maloj mjeri apsorbiraju u crijevima i izlučuju izmetom, što predstavlja efikasan mehanizam eliminacije ove toksične žučne kiseline.

## **5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka**

### Akutna toksičnost

Srednje vrijednosti letalne doze (LD<sub>50</sub>) su kod štakora veće od 5g/kg, kod miševa veće od 10g/kg i kod pasa veće od 10 g/kg.

#### Subakutna toksičnost

U prvom dijelu štakori su primili oralnu dozu u rasponu od 0,5 g/kg do 4 g/kg tokom 5 tjedana. Nisu primijećene velike patološke ili histopatološke promjene ovisne o dozi.

U drugom dijelu, štakori su primili parenteralne doze od 62,5 mg/kg, 125 mg/kg, 250 mg/kg i 500 mg/kg.

Promatrani su histopatološki nalazi (nekroza jetre, holangitis, stanična proliferacija, proliferacija vezivnih vlakana i malih žučnih kanala, bubrežni apsces) u dozama od 125 mg/kg i više.

#### Mutagenost

Mutagena svojstva testiraju se sljedećim testovima: test reverzne mutacije, test mikronukleusa, test kromosomske aberacije, test mutacije limfoma miša.

Rezultati nisu pokazali mutagenost ursodeoksiholne kiseline.

#### Kancerogenost

U dvije dvogodišnje studije na miševima provedeni su testovi s dozama od 25, 150 i 1.000 mg/kg dnevno.

Nisu primijećene promjene u učestalosti tumora kod doza do 150 mg/kg/dan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

Kukuruzni škrob

Preželatinizirani kukuruzni škrob

Anhidrovana koloidna silika

Magnezij stearat

Titan dioksid

Želatina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nema poznatih

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

### **6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Priroda i veličina pakiranja**

Primarno pakiranje: Al/PVC blister

Sekundarno pakiranje: printana kartonska kutija

Na tržištu je dostupno pakiranje od 50 kapsula.

## **6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje**

Nema posebnih zahtjeva

## **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**(administrativno sjedište)**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle

140 00 Praha 4

Češka Republika

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle

140 00 Praha 4

Češka Republika

**Nositelj odobrenja za stavljanje gotovo lijeka u promet:**

PRO. MED. BH d.o.o. Sarajevo

Višnjik 24

71000 Sarajevo

BiH

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ursosan, kapsula, tvrda, 50 x 250 mg: 04-07.3-2-3216/19 od 22.01.2020

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datun prvog odobrenja: 06. Aprila 1998

Datum posljednje obnove odobrenja: 22.01.2020

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2022.