

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

URSOFALK
250 mg
kapsula, tvrda
ursodeoksiholna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 Ursofalk tvrda kapsula sadrži 250 mg ursodeoksiholne kiseline kao aktivnu supstancu.

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci: vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Izgled: bijela, neprovidna tvrda želatinska kapsula, veličine 0, koja sadrži bijeli komprimirani puder ili granulat.

4. KLINIČKE OSOBINE

4.1 Terapijske indikacije

Za otapanje holesterolskih kamenaca u žučnoj kesi. Žučni kamenci nisu vidljivi pri X-zračenju i ne prelaze veličinu od 15 mm u dijimetru. Funkcija žučna kese ne smije biti značajno smanjena bez obzira na žučne kamence.

Za tretman žučnog refluksnog gastritisa.

Za liječenje primarnog bilijarnog holangitisa (PBC) kod pacijenata bez dekompenzirane ciroze jetre.

Pedijatrijska populacija:

Za liječenje hepatobilijarnog poremećaja koji je povezan sa cističnom fibrozom kod djece uzrasta od 6 godina do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Ne postoje dobne granice za upotrebu Ursofalk 250 mg kapsula.

Preporučene su sljedeće dnevne doze:

Za otapanje žučnih kamenaca:

Oko 10 mg ursodeoksiholne 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

Tvrdu kapsulu treba progutati cijelu sa dosta tečnosti uvečer prije spavanja. Kapsule se moraju uzimati po uputi.

Vrijeme potrebno za otapanje žučnih kamenaca je od 6-24 mjeseca. Ukoliko se ne primjeti reduciranje veličine žučnih kamenaca poslije 12 mjeseci, terapiju ne treba nastavljati.

Uspjeh liječenja treba provjeravati ultrazvukom ili X-zračenjem svakih 6 mjeseci. Navedene pretrage treba da pokažu da li je u međuvremenu došlo do pojave kamenaca. Ukoliko je to slučaj terapiju treba prekinuti.

Za terapiju žučnog refluksnog gastritisa

1 tvrdu Ursofalk 250 mg kapsulu progutati cijelu sa dosta tečnosti jednom dnevno uvečer prije spavanja.

Za terapiju žučnog refluksnog gastritisa Ursofalk 250 mg kapsule treba uzimati 10-14 dana. Vrijeme trajanja terapije ovisi od težine oboljenja. Odgovorni ljekar će odrediti vrijeme trajanja terapije ovisno od slučaja do slučaja.

Za liječenje PBC

Dnevna doza ovisi od tjelesne težine i kreće se od 3 do 7 tvrdih kapsula (14 ± 2 mg ursodeoksiholne kiseline po kg tjelesne težine). U prva tri mjeseca terapije Ursofalk 250 mg kapsule treba uzimati podijeljeno u doze tokom dana. Sa poboljšanjem jetrenih parametara dnevna doza se može uzeti odjednom uvečer.

Tjelesna težina (kg)	Ursofalk 250 mg kapsule			
	Prva 3 mjeseca			Poslije Uvečer (jednom dnevno)
	Ujutro	Sredinom dana	Uvečer	
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 cijele sa dosta tečnosti. Ursofalk 250 mg kapsule treba uzimati redovno i pravilno po uputi.

Terapija sa Ursofalk 250 mg kapsulama kod PBC može biti provedena dug vremenski period.

Kod pacijenata sa PBC, u rijetkim slučajevima se može desiti da se klinički simptomi pogoršavaju na početku terapije npr. moguć pojačan svrbež. U ovom slučaju, terapija treba biti nastavljena sa 1 tvrdom Ursofalk 250 mg kapsulom dnevno, zatim se terapija može povećavati (povećanje dnevne doze sedmično dodavanjem 1 tvrde kapsule) sve dok se ne postigne odgovarajuća dozaža.

Pedijatrijska populacija

Djeca sa cističnom fibrozom uzrasta od 6 godina do manje od 18 godina:

Doza od 20 mg/kg/dan podijeljeno u 2-3 pojedinačne doze, sa mogućim povećanjem na dozu od 30 mg/kg/dan ukoliko je potrebno

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg tjelesne težine)	Ursofalk 250 mg tvrde kapsule		
		Ujutro	Sredinom dana	Uvečer
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 250 mg kapsule se ne smiju koristiti kod pacijenata sa:

- akutnom inflamacijom žučnog mjehura ili bilijarnog trakta
- okluzijom bilijarnog trakta (okluzija bilijarnog duktusa ili cističnog duktusa)
- učestalim epizodama bilijarnih kolika
- radio-neprovidnim kalcificiranim žučnim kamenacima
- smanjene kontraktilnosti žučnog mjehura
- preosjetljivosti na žučne kiseline ili na bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.

Pedijatrijska populacija

- neuspješna portoenterostomija ili bez oporavka dobrog protoka žuči kod djece s bilijarnom atrezijom

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Ursofalk 250 mg kapsule treba uzimati pod nadzorom ljekara.

U prva tri mjeseca terapije, jetrene parametre AST (SGOT), ALT (SGPT) i γ -GT ljekar treba kontrolisati svake 4 sedmice i kasnije svaka tri mjeseca. Osim što omogućava utvrđivanje efikasnosti terapije, ovim monitoringom se može utvrditi i rano potencijalno pogoršanje stanja jetre, posebno kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom u uznapredovalom stadiju.

Kada se koristi za otapanje holesterolskih žučnih kamenaca:

Da bi se pratio uspjeh terapije i pronašao bilo kakav kalcificirani kamenac u žučnoj kesi na vrijeme, zavisno od veličine kamenca, žučna kesa treba biti prikazana (oralna holecistografija) sa pogledom na žučne vodove u stojećem i supinatornom položaju (ultrazvučna kontrola), 6 do 10 mjeseci nakon početka terapije.

Ukoliko se žučni mjehur ne može prikazati X-zrakama, ili u slučajevima kalcificiranih žučnih kamenaca, kod oštećenja kontraktilnost žučnog mjehura ili čestih epizoda žučnih kolika, Ursofalk 250 mg kapsule se ne bi trebale koristiti.

Pacijentice koje uzimaju Ursofalk 250 mg kapsule za rastvaranje žučnih kamenaca, trebaju koristiti efektivnu nehormonsku kontracepciju jer primjena hormonske kontracepcije može pospješiti bilijarnu litijazu (vidjeti dio 4.5 i 4.6).

Kada se koristi u terapiji uznapredovalog stadija PBC:

U vrlo rijetkim slučajevima primijećena je pojava dekompenzirane ciroze jetre, sa parcijalnom regresijom nakon što je liječenje prekinuto.

Kod pacijenata sa PBC je u rijetkim slučajevima, došlo je do pogoršanja kliničkih simptoma na početku liječenja npr. svrbež se može pogoršati. U tom slučaju dozu je potrebno smanjiti na 1 kapsulu dnevno i postepeno povećavati kao što je naznačeno u dijelu 4.2.

U slučaju pojave dijareje, doze se moraju smanjiti, a u slučaju dugotrajnih dijareja terapiju treba prekinuti.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge interakcije

Ursofalk 250 mg kapsule se ne smiju koristiti u isto vrijeme sa kolestiraminom, kolestipolom ili antacidima koji sadrže aluminij hidroksid i/ili smektit (aluminij oksid), jer ove tvari vežu ursodeoksiholnu kiselinu u crijevu i time smanjuju njenu apsorpciju i efikasnost. Ukoliko je uzimanje ovih lijekova neophodno, onda se moraju uzeti bar dva sata prije ili poslije uzimanja Ursofalk 250 mg kapsula.

Ursofalk 250 mg kapsule mogu uticati na apsorpciju ciklosporina iz crijeva. Kod pacijenata koji primaju ciklosporine, ljekar mora provjeriti koncentraciju ciklosporina u krvi i regulirati dozu ciklosporina ukoliko je neophodno.

U izolovanim slučajevima moguće je da Ursofalk 250 mg kapsule smanjuju apsorpciju ciprofloksacina.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima uočen je blagi porast nivoa rozuvastatina u plazmi nakon konkomitantne primjene ursodeoksiholne kiseline (500 mg/dan) i rozuvastatina (20 mg/dan). Klinički značaj ove interakcije kao i potencijalnih interakcija sa drugim statinima nije poznat.

Pokazalo se da ursodeoksiholna kiselina kod zdravih ispitanika reducira plazmatsku peak koncentraciju (C_{max}) i područje ispod krive (AUC) antagonista kalcija nitrendipina. Preporučuje se pažljiv monitoring ishoda prilikom istovremene primjene nitrendipina i ursodeoksiholne kiseline. Razmotriti potrebu povećanja doze nitrendipina.

Uočena je i interakcija sa dapsonom koja za posljedicu ima reduciranje terapijskog efekta dapsona. Ova opažanja zajedno sa *in vitro* nalazima mogući su pokazatelj eventualnog potencijala ursodeoksiholne kiseline da inducira enzim citohrom P450 3A. Međutim, indukcija nije uočena u dobro dizajniranoj studiji interakcije sa budesonidom koji je poznat kao supstrat citohroma P450 3A.

Estrogenski hormoni i agensi koji smanjuju nivo holesterola u krvi, kao što je klobibrat povećavaju sekreciju holesterola iz jetre i zbog toga mogu pospješiti bilijarnu litijazu, što predstavlja kontra-efekat ursodeoksiholnoj kiselini koja se koristi za otapanje žučnih kamenaca.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj ursodeoksiholne kiseline na plodnost (vidjeti dio 5.3). Nisu dostupni podaci o uticaju liječenja sa ursodeoksiholnom kiselinom na plodnost ljudi.

Postoji ograničen broj podataka o upotrebi ursodeoksiholne kiseline u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost za vrijeme rane gestacijske faze (vidjeti dio 5.3). Ursofalk 250 mg kapsule se ne smiju koristiti za vrijeme trudnoće, izuzev ako je to izričito neophodno. Žene u reproduktivnom dobu mogu koristiti Ursofalk 250 mg kapsule u terapiji jedino ukoliko koriste adekvatnu kontracepcijsku zaštitu.

Preporučuju se oralni nehormonski kontraceptivi ili oni sa niskim dozama estrogena.

Međutim, kod pacijenata koji koriste Ursofalk 250 mg kapsule za otapanje žučnih kamenaca preporučuje se korištenje nehormonskih kontraceptiva, jer hormonski kontraceptivi mogu pospješiti bilijarnu litijazu. Mogućnost trudnoće mora biti isključena prije početka terapije.

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

4.7 Uticaj na sposobnost na upravljanje vozilima i rada na mašinama

Nije uočen uticaj Ursofalk 250 mg kapsula na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rada na mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Neželjene reakcije uočene u kliničkim ispitivanjima i tokom liječenja Ursofalk 250 mg kapsulama navedene su u donjoj tabeli, prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Frekvencije su definisane kao:

Veoma česti ($\geq 1/10$)

Česti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje česti ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Rijetki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Veoma rijetki ($< 1/10.000$) ili nepoznati (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Često	Veoma rijetko	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Mekane stolice ili dijareja	Jak bol u desnom gornjem dijelu abdomena tokom liječenja PBC-a	Mučnina, povraćanje
Hepatobilijarni poremećaji		Kalcifikacija žučnih kamenaca, dekompenzacija jetrene ciroze ¹	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija	Pruritus (svrbež kože)

¹ Uočeno tokom liječenja uznapredovalih stadija PBC-a sa parcijalnom regresijom nakon što je liječenje prekinuto.

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. 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: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja moguća je pojava dijareje. Generalno, drugi simptomi predoziranja su manje vjerovatni jer se apsorpcija ursodeoksiholne kiseline smanjuje sa povećanjem doze i tako se više izlučuje fecesom.

Nisu potrebne nikakve protu-mjere a posljedice dijareje se trebaju liječiti simptomatski sa nadoknadom tečnosti i elektrolita.

Dodatne informacije za posebnu populaciju pacijenata

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: terapija žuči i jetre, žučne kiseline i derivati
ATC kod: A05AA02

Male količine ursodeoksiholne kiseline su pronađene u ljudskoj žuči.

Nakon oralne upotrebe reducira kolesterol u žučnom mjehuru inhibirajući apsorpciju holesterola u crijevu i smanjujući sekreciju holesterola u žuč. Vjerovatno, kao rezultat disperzije holesterola i formiranja tekućih kristala, javlja se i postepeno rastapanje holesterolskih kamenaca.

Prema trenutnim saznanjima, efekti ursodeoksiholne kiseline kod hepatičkih i holestatskih oboljenja se smatra da nastaju relativnim izmjenama lipofilnih, detrdžentima sličnim, toksičnih žučnih kiselina sa hidrofilnim, citoprotektivnim, netoksičnim ursodeoksiholnim kiselinama kako bi se poboljšao sekretorni kapacitet hepatocita i imuno- regulatorni proces.

Pedijatrijska populacija:
Cistična fibroza

Od kliničkih izvještaja dostupno je dugotrajno iskustvo do deset (i više) godina korištenja ursodeoksiholne kiseline (UDCA) kod pedijatrijskih pacijenata koji boluju od cistične fibroze udružene sa hepatobilijarnom bolesti (CFAHD). 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 CFAHD. Liječenje sa ursodeoksiholnom kiselinom treba započeti čim se dijagnosticira CFAHD, se optimizirala učinkovitost lijeka.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Oralnom aplikacijom ursodeoksiholna kiselina se brzo apsorbira u jejunumu i gornjem ileumu preko putem pasivnog transporta i u terminalnom ileumu putem aktivnog transporta. Uobičajeni stepen apsorpcije je 60-80% . Nakon apsorpcije žučne kiseline prolaze skoro kompletnu hepatičku konjugaciju sa aminokiselinom glicinom i taurinom i nakon toga se izlučuju iz žuči. Efekt prvog prolaza kroz jetru ide do 60%.

Ovisno o dnevnoj dozi i eventualnim poremećajima ili stanju jetre, povećava se i akumulacija hidrofilne ursodeoksiholne kiseline u žuči. U isto vrijeme, može se primjetiti smanjenje drugih lipofilnih žučnih kiselina.

Pod uticajem gastro-intestinalnih bakterija dolazi do djelimične razgradnje 7-keto-litoholne kiseline i litoholne kiseline. Litoholna kiselina je hepatotoksična te uzrokuje oštećenje jetrenog parenhima kod velikog broja životinjskih vrsta. Kod ljudi samo male količine se u jetri sulfiraju i na taj način detoksificiraju prije nego što budu izlučene u žuč i konačno u feces.

Biološki poluživot ursodeoksiholne kiseline je 3,5- 5,8 dana.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti lijeka

a) Akutna toksičnost

Studije o akutnoj toksičnosti kod životinja nisu pokazale nikakva toksična oštećenja.

b) Hronična toksičnost

Studije o subhroničnoj toksičnosti kod majmuna pokazale su hepatotoksične efekte u grupama koje su dobivale veću dozu uključujući funkcionalne promjene (npr. promjene jetrenih enzima) i morfološke promjene kao što su proliferacija žučnog duktusa, inflamacija portalnih područja i hepatocelularne nekroze. Ovi toksični efekti se najvjerovatnije mogu pripisati litoholnoj kiselini, metabolitu urodeoksiholne kiseline, koja kod majmuna, za razliku od ljudi, nije detoksificirana.

Klinička istraživanja potvrđuju da opisani hepatotoksični efekti nemaju veliki značaj kod ljudi.

c) Kancerogeni i mutageni potencijal

Dugotrajne studije na miševima i pacovima pokazale su da ursodeoksiholna kiselina nema kancerogeni potencijal.

In vitro i in vivo genetički toksikološki testovi sa ursodeoksiholnom kiselinom su bili negativni.

d) Reproductivna toksičnost

U studijama sa pacovima malformacije repa pojavile su se nakon doze od 2000 mg/kg tjelesne težine. Kod zečeva nisu nađeni teratogeni efekti iako su bili prisutni embriotoksični efekti (od doze 100 mg / kg tjelesne težine). Ursodeoksiholna kiselina nema efekta na plodnost kod pacova i nema uticaja na peri i post-natalni razvoj potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

1. Želatin
2. Koloidni silicij oksid
3. Magnezijum stearat
4. Kukuruzni škrob
5. Natrij laurilsulfat
6. Titanim dioksid (E171)
7. Prečišćena voda

6.2 Inkompatibilnost

Nije poznata

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne predostrožnosti pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Transparentni, providni PVC film, zatvoren sa lakiranom aluminijskom folijom.

Veličina pakovanja:

Originalno pakovanje sa 50 i 100 tvrdih kapsula.

6.6 Uputstva za upotrebu, čuvanje i odlaganje

Nema specijalnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Proizvođač (administrativno sjedište)

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr.5
Freiburg
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka
Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr.5
Freiburg
Njemačka

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet:
Ewopharma d.o.o. Sarajevo
Rajlovačka cesta 23
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ursofalk 50 x 250 mg: 04-07.3-2-5440/23 od 12.04.2024.
Ursofalk 100 x 250 mg: 04-07.3-2-5441/23 od 12.04.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30.04.2025.