

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ursonorm 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta
Téměř bílé, podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou, 17 mm dlouhé.
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 Ursonormu se nevztahují žádná věková omezení. Ursonorm 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 Ursonorm, jsou k dispozici jiné lékové formy.

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 Ursonormu užívat rozděleně během dne. Při zlepšování hodnot jaterních testů se denní dávka může užívat jednou denně, večer.

Tělesná hmotnost (kg)	Ursonorm 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.

Ursonorm 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 Ursonormu 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)	Ursonorm 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	1 ½	2	2

4.3 Kontraindikace

Ursonorm 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

Ursonorm je nutno užívat pod lékařskou kontrolou.

Ursonorm 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 Ursonorm, jsou k dispozici jiné lékové formy.

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 Ursonorm užívat.

Pacientky užívající Ursonorm 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 Ursonormu snížit na polovinu 500 mg potahované tablety Ursonormu 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

Ursonorm 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 Ursonormu nebo 2 hodiny po jeho užití.

Ursonorm 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 Ursonorm 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). Ursonorm 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 Ursonorm 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

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích o četnosti jejich výskytu:
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 ($< 1/10\ 000$)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Gastrointestinální poruchy

V klinických studiích byly během léčby kyselinou ursodeoxycholovou často hlášeny řídnější stolice nebo průjem.

Ve velmi vzácných případech se během léčby primární biliární cholangitidy objevila silná bolest v pravém podžebří.

Poruchy jater a žlučových cest

Během léčby kyselinou ursodeoxycholovou může ve velmi vzácných případech dojít ke kalcifikaci žlučových kamenů.

Při léčbě primární biliární cholangitidy v pokročilém stádiu byla ve velmi vzácných případech pozorována dekompenzace cirhózy jater, která po ukončení léčby částečně ustoupila.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácně se může vyskytnout kopřivka.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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 žlučnicku 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 žlučovýchodů, 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. Vstřebaný 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 žlučovýchodů, portální zánětlivá ložiska a hepatocelulární nekróza. Tyto toxické účinky lze s největší pravděpodobností připsat 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 očí. 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 uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 9. 2017