

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

URSOSAN 400 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 400 mg.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Téměř bílé, kulaté bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách, o průměru 12 mm.  
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 se nevztahují žádná věková omezení. Přípravek URSOSAN 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, 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 50 kg	1 potahované tablety
51–70 kg	1 ½ potahované tablety
71–90 kg	2 potahovaným tabletám
91–110 kg	2 ½ potahovaným tabletám
nad 110 kg	3 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 2 až 4 potahovaných tablet ( $14 \pm 2$  mg kyseliny ursodeoxycholové na 1 kg tělesné hmotnosti).

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

Tělesná hmotnost (kg)	URSOSAN 400 mg potahované tablety			
	první 3 měsíce			následně
	ráno	v poledne	večer	večer (1 × denně)
47–50	½	½	½	1 ½
51–62	½	½	1	2
63–78	½	½	1 ½	2 ½
79–93	½	1	1 ½	3
94–109	1	1	1 ½	3 ½
nad 110	1	1	2	4

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

Přípravek URSOSAN 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 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)	Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	URSOSAN 400 mg potahované tablety		
		ráno	v poledne	večer
20–23	17–20	½	-	½
24–32	19–25	½	½	½
33–39	21–24	½	½	1
40–49	20–25	½	½	1 ½
50–59	20–24	½	1	1 ½

60–69	20–23	1	1	1 ½
70–79	20–23	1	1 ½	1 ½
80–89	20–23	1 ½	1 ½	1 ½
90–99	20–22	1 ½	1 ½	2
100–109	20–22	1 ½	2	2
nad 110	≤22	2	2	2

### 4.3 Kontraindikace

Přípravek URSOSAN se nesmí používat u pacientů:

- s hypersenzitivitou na žlučové kyseliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- 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.

#### Pediatrická populace

- neúspěšná portoenterostomie nebo neobnovení dobrého odtoku žluči u dětí s biliární atrézií.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek URSOSAN je nutno užívat pod lékařskou kontrolou.

Během prvních tří měsíců léčby má lékař kontrolovat parametry funkce jater (AST (SGOT), ALT (SGPT) a  $\gamma$ -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.

#### Disoluce 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, nesmí se přípravek URSOSAN užívat.

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

#### Léčba 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 snížit na ½ tablety 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.

#### Přípravek URSOSAN obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek URSOSAN 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 nebo 2 hodiny po jeho užití.

Přípravek URSOSAN 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 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

Údaje o podávání kyseliny ursodeoxycholové těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázali reprodukční toxicitu během časně fáze gestace (viz bod 5.3). URSOSAN se během těhotenství nesmí používat, pokud to není nezbytně nutné.

Ženy ve fertilním věku se mají léčit pouze tehdy, používají-li spolehlivou antikoncepci: doporučují se nehormonální metody nebo perorální antikoncepce s nízkou dávkou estrogenu. Pacientky užívající přípravek URSOSAN k rozpouštění žlučových kamenů mají používat účinnou 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

URSOSAN 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

*Časté:* v klinických studiích byly pozorovány řídkší stolice nebo průjem

*Velmi vzácné:* silná bolest v pravém epigastriu (u pacientů s primární biliární cholangitidou)

### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:* kalcifikace žlučových kamenů, dekompenzace cirhózy jater (u pacientů s primární biliární cholangitidou v pokročilém stádiu), která po ukončení léčby částečně ustoupila

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Velmi vzácné:* 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](http://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 průjmu se léčí symptomaticky obnovou rovnováhy tekutin a elektrolytů.

### Další informace týkající se zvláštní populace

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 snižuje UDCA saturaci žluče cholesterolem blokováním resorpce cholesterolu ve střevě a snížením sekrece cholesterolu do žluče. Postupného rozpouštění cholesterolových žlučových kamenů je pravděpodobně dosaženo disperzí cholesterolu a vznikem tekutých krystalů.

Podle současných znalostí spočívá účinek kyseliny ursodeoxycholové u onemocnění jater a cholestatických onemocnění v relativní výměně lipofilních, toxických žlučových kyselin s detergentními vlastnostmi za hydrofilní, cytoprotektivní a netoxickou kyselinu ursodeoxycholovou, a zlepšení sekreční kapacity hepatocytů a imunoregulačních procesů.

### Pediatrická populace

#### Cystická fibróza

Jsou k dispozici klinické zprávy popisující dlouhodobé zkušenosti (10 a více let) s léčbou UDCA u pediatrických pacientů s hepatobiliárními poruchami spojenými s cystickou fibrózou (CFAHD). Existují důkazy o tom, že léčba UDCA dokáže omezit proliferaci žlučvodů, zastavit progresi histologického poškození, a dokonce může zvrátit hepatobiliární změny, je-li podávána v časném stádiu CFAHD. Léčba UDCA má být zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy CFAHD za účelem optimalizace efektivity léčby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Perorálně podaná UDCA se rychle vstřebává v jejunu a horní části ilea pasivním transportem a v terminálním ileu aktivním transportem. Absorbované množství se obvykle pohybuje v rozmezí 60–80 %.

### Distribuce

Po absorpci ve střevech se UDCA dostává do portálního oběhu a poté je vychytávána hepatocyty.

### Biotransformace

Kyselina žlučová se téměř úplně konjuguje 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, lipofilnějších žlučových kyselin.

### Eliminace

Hlavní cestou eliminace UDCA je stolice. 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 žlučvodů, 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 o karcinogenním potenciálu kyseliny ursodeoxycholové.

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)
- Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
- Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 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.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v soulad s místními 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)**

43/015/20-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 9. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 5. 2022