

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Урсобил 250 mg капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 капсула содржи 250 mg урсодеоксихолна киселина (UDCA).
За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капсули, тврди
250 mg: бели капсули големина 0

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Урсобил е индициран за третман на примарна билијарна цироза (ПБЦ) и за растворање на радиографски негативни камења кај пациенти со функционално жолчно кесе.

Педијатриска популација

Хепатобилијарно нарушување поврзано со цистична фиброза кај деца на возраст од 6 до неполни 18 години.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Нема рестрикции за возраста за употреба на Урсобил 250 mg капсули за третман на ПБЦ и за растворање на радиографски негативни камења. Се препорачува следното дозирање за различни индикации:

Третман на примарна билијарна цироза (ПБЦ):

Дневната доза зависи од телесната тежина и се движи од 3 до 7 капсули (14 ± 2 mg урсодеоксихолна киселина/kg телесна тежина дневно).

Во првите 3 месеци од лекувањето, треба да ги земате Урсобил 250 mg капсулите во поделени дози во текот на денот. Ако се подобрат тестовите за црнодробната функција, вкупната дневна доза може да се земе еднаш дневно, препорачливо е навечер.



телесна тежина (kg)	дневно дозирање (mg/kg телесна тежина)	Капсули, тврди			
		Дозирање во првите 3 месеци			Дозирање после првите 3 месеци
		Наутро	Пладне	Навечер	Навечер (1 x ден)
47 - 62	12 - 16	250 mg	250 mg	250 mg	750 mg
63 - 78	13 - 16	250 mg	250 mg	500 mg	1000 mg
79 - 93	13 - 16	250 mg	500 mg	500 mg	1250 mg
94 - 109	14 - 16	500 mg	500 mg	500 mg	1500 mg
Повеќе од 110		500 mg	500 mg	750 mg	1750 mg

Капсулите треба да се испијат цели со доволно течност. Треба да се внимава да бидете сигурни дека тие се земаат редовно.

Употребата на Урсобил 250 mg капсулите за примарна билијарна цироза може да се продолжи на неопределено време.

За растворање на жолчни камења:

Возрасни: вообичаено дозирање е 8-12 mg/kg/ден навечер, на пр. 750 mg дневно навечер.

Генерално потребни се 6-24 месеци за растворање на жолчните камења зависно од големината на каменот и составот.

Последователни холецистограми или испитување со ултразвук можат да бидат корисни во интервали од 6 месеци се додека исчезнат жолчните камења.

Третманот треба да се продолжи сè додека 2 последователни холецистограми и/или со ултразвучни испитувања од 4-12 недели не се покажуваат жолчни камења. Тоа е затоа што овие техники не дозволуваат сигурна визуелизација на камења помала од 2 mm во дијаметар. Веројатноста од повторна појава на жолчни камења по растворање со третман со жолчни киселини се проценува до 50% на 5 години. Ефикасноста на Урсобил 250 mg во третманот на радиографски негативни или делумно радиографски негативни жолчни камења не е тестирана, но за нив генерално се смета дека се помалку растворливи од радио-транспарентните камења. Не-холестеролските камења сочинуваат 10-15% од радио-транспарентните камења и не можат да се растворат со жолчни киселини.

Постари лица

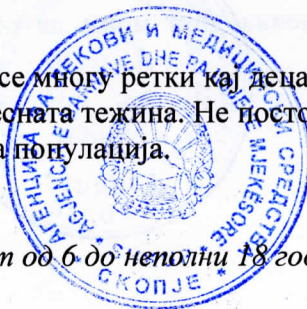
Не постојат докази кои укажуваат на тоа дека е потребна промена во дозата за возрасни, но треба да се земат предвид релевантните мерки на претпазливост.

Педијатриска популација

Камења богати со холестерол и ПБЦ се многу ретки кај деца, но кога ќе се појават, дозата треба да биде поврзана со телесната тежина. Не постојат адекватни податоци за ефикасноста и безбедноста кај оваа популација.

Педијатриска популација

Деца со цистична фиброза на возраст од 6 до неполни 18 години:



20 mg/kg/ден, поделено на 2-3 дози, со понатамошно зголемување до 30 mg/kg/ден доколку е потребно.

телесна тежина (kg)	дневно дозирање (mg/kg телесна тежина)	Капсули, тврди		
		Наутро	Пладне	Навечер
20 - 29	17 - 25	250 mg	-	250 mg
30 - 39	19 - 25	250 mg	250 mg	250 mg
40 - 49	20 - 25	250 mg	250 mg	500 mg
50 - 59	21 - 25	250 mg	500 mg	500 mg
60 - 69	22 - 25	500 mg	500 mg	500 mg
70 - 79	22 - 25	500 mg	500 mg	750 mg
80 - 89	22 - 25	500 mg	750 mg	750 mg
90 - 99	23 - 25	750 mg	750 mg	750 mg
100 - 109	23 - 25	750 mg	750 mg	1000 mg
Повеќе од 110		750 mg	1000 mg	1000 mg

4.3. Контраиндикации

- Урсобил 250 mg капсули не треба да се користи кај пациенти со:
- хиперсензитивност на жолчни киселини или на некоја од другите помошни состојки во лекот (наведени во делот 6.1)
 - акутно воспаление на жолчното кесе или на жолчните патишта
 - блокада на билијарниот тракт (блокада на главниот жолчен канал или на цистичниот канал)
 - чести епизоди на билијарни колики
 - радио-нетранспарентни калцифицирани жолчни камења
 - нарушена контрактилност на жолчното кесе

Педијатриска популација

Неуспешна портоентеростомија или необновување на намалениот проток на жолчката кај деца со билијарна атрезија.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Урсобил 250 mg капсулите треба да се земаат под лекарска контрола.

Во првите 3 месеци од лекувањето лекарот треба да ја мониторира функцијата на црниот дроб преку параметрите ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) и γ -GT секои 4 недели, потоа секои 3 месеци. Следењето на овие параметри покрај тоа што обезбедува идентификување дали пациентите со примарна билијарна цироза реагираат на терапијата или не, исто така обезбедува рана дијагноза на потенцијални нарушувања на црниот дроб, особено кај пациенти во напредна фаза на примарна билијарна цироза.

Кога се употребува за растворање на холестеролски жолчни камења:

Со цел да се оцени напредокот на терапијата и за навремено откривање на евентуална калцификација на жолчните камења, во зависност од големината на камењата, 6-10 месеци од почетокот на третманот жолчното кесе треба да се



визуелизира (перорална холецистографија) со прегледна и коса снимка во стоечка и лежечка позиција (ултразвучна контрола).

Доколку жолчното кесе не може да се визуелизира на ренген или во случај на калцифицирани жолчни камења, нарушена контрактилност на жолчното кесе или чести епизоди на билијарни колики, Урсобил 250 mg капсулите не треба да се земаат.

Пациентките кои употребуваат Урсобил 250 mg капсули за растворање на жолчните камења треба да користат ефикасна не-хормонска контрацепција, бидејќи хормонските перорални контрацептиви можат да ја зголемат билијарната литијаза (видете во делот 4.5 и 4.6).

Кога се употребува за третман на пациенти во напредни фази на примарна билијарна цироза:

Во многу ретки случаи е забележана декомпензирана хепатална цироза, која е делумно реверзibilна по прекинување на терапијата.

Во ретки случаи кај пациенти со ПБЦ на почеток на терапијата клиничките симптоми може да се влошат, на пр. зголемено чешање. Во тој случај терапијата продолжува со една 250 mg капсула/ден и постепено се зголемува додека не се постигне препорачаната дневна доза наведена во делот 4.2.

Во случај на појава на дијареа, дозата треба да се намали, а при постојана дијареа третманот треба да се прекине.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Урсобил 250 mg капсулите не треба да се употребуваат истовремено со холестипол, холестирамин или антациди кои содржат алуминиум хидроксид и/или смектит (алуминиум оксид), бидејќи овие препарати ја врзуваат UDCA во цревата и на тој начин ја инхибираат нејзината апсорпција и ефикасност. Доколку употребата на препарат кој содржи некоја од овие супстанции е неопходна, тој мора да се земе најмалку 2 часа пред или после Урсобил 250 mg капсулите.

UDCA може да ја зголеми апсорпцијата на циклоспорин од цревата. Кај пациенти на терапија со циклоспорин треба да се контролираат крвните концентрации на оваа супстанција и доколку е потребно да се прилагоди дозата на циклоспорин. Поради ефектот на UDCA на секрецијата на жолчните киселини, постои теоретска можност да има влијание на апсорпцијата на други липофилни супстанции.

Во изолирани случаи Урсобил 250 mg капсулите може да ја редуцираат апсорпцијата на ципрофлоксацин.

Покажано е дека урсоеоксихолната киселина ги редуцира плазматските пик концентрации Стах и површината под крива (AUC) на калциум антагонистот нитрендипин кај здрави волонтери. Се препорачува внимателно следење на исходот од истовремената употреба на нитрендипин и UDCA. Може да биде потребно да се прилагоди дозата. Пријавена е интеракција со намалување на терапевтскиот ефект на

дапсон. Овие 2 интеракции заедно со ин-витро покажаната интеракција можат да се објаснат преку ензимска индукција со CYP3A4. Меѓутоа индукција не била забележана во добро-дизајнираната студија за интеракции со будесонид, кој е познат цитохром P450 3A супстрат.

Естрогените хормони и лековите кои го намалуваат крвниот холестерол како клофибрат можат да ја зголемат билијарната литијаза, која е контра-ефект на урсодеоксихолната киселина која се употребува за растворање на жолчните камења.

Во клиничка студија со здрави доброволци истовремената употреба на UDCA (500 mg/ден) и розувастатин (20 mg/ден) резултирале со благо зголемени плазма нивоа на розувастатин. Клиничката релевантност на оваа интеракција и во однос на интеракциите со другите статини е непозната.

4.6 Фертилност, бременост и доене

Студиите со животни не покажале било какви ефекти на урсодеоксихолна киселина врз фертилноста (видете во делот 5.3). Нема податоци за ефектот врз фертилноста кај луѓето при терапија со урсодеоксихолна киселина.

Бременост

Нема или има лимитирани податоци за употребата на урсодеоксихолна киселина, кај бремените жени. Студиите со животни покажале репродуктивна токсичност во раните фази на гестација (видете во делот 5.3). Урсобил 250 mg капсулите не смее да се употребуваат за време на бременост освен доколку е апсолутно неопходно. Жените во репродуктивниот период треба да се третираат само доколку истовремено користат соодветна контрацепција: се препорачува не-хормонска контрацепција или перорални контрацептиви со ниски дози естроген. Треба да се користи само ефективна не-хормонска контрацепција доколку се употребуваат Урсобил 250 mg капсули за растворање на жолчните камења, бидејќи хормонските перорални контрацептиви можат да ја зголемат билијарната литијаза. Можноста за бременост мора да биде исклучена пред започнување на третманот.

Доене

Според неколку документирани случаи на жени кои дојат, нивото на млекото на UDCA е многу ниско и веројатно нема да се очекуваат несакани реакции кај доенчињата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Урсобил 250 mg капсулите немаат или имаат занемарливо влијание врз способноста за возење или ракување со машини

4.8 Несакани дејства

Евалуацијата на несаканите дејства се базира на следната честота на податоците:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)



Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$)

Непознато (не може да се процени од постоечките податоци)

Гастроинтестинални нарушувања

Во клиничките студии биле чести извештаите за бледа столица или дијареа за време на терапијата со урсодеоксихолна киселина.

Многу ретко, за време на терапијата на примарна билијарна цироза се јавиле силни болки во горниот десен дел од стомакот.

Хепатобилијарни нарушувања

За време на терапијата со урсодеоксихолна киселина, во многу ретки случаи е можна калцификација на жолчните камења.

За време на лекувањето на напреднати фази на примарна билијарна цироза, во многу ретки случаи е опишана декомпензирана хепатална цироза, која делумно регресира по прекинување на третманот.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Многу ретко, можна е појава на уртикарија.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства после регистрирањето на лекот е важно. Ова овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Како резултат на предозирање можна е појава на дијареа. Генерално малку се веројатни други симптоми на предозирање, бидејќи со зголемување на дозата на UDCA се намалува нејзината апсорпција и затоа повеќе се исфрла преку фецесот.

Не се потребни специфични противмерки и последиците од дијареата треба да се лекуваат симптоматски со обнова на течностите и електролитниот баланс.

Дополнителни информации за посебна популација:

Кај пациенти со примарен склерозантен холангитис третирани со високи дози UDCA (28-30 mg/kg/ден) во подолг период, забележани се сериозни несакани реакции со повисок степен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лек за третман на билијарен тракт, АТС код: A05AA02.



UDCA е жолчна киселина која влијае на намалување на холестеролот во билијарната течност првенствено со дисперзија на холестеролот и формирање течна кристална фаза.

Педијатриска популација

Цистична фиброза

Од клиничките извештаи постои долготрајно искуство од 10 години и повеќе за третман со UDCA кај педијатриска популација која боледува од цистична фиброза поврзана со хепатобилијарни нарушувања (CFAND). Постојат докази дека третманот со UDCA може да ја намали пролиферацијата на жолчниот канал, да ја запре прогресијата на хистолошкото оштетување и дури да се повлечат хепатобилијарните промени доколку се отпочне во рана фаза на CFAND. Третманот со UDCA треба да започне веднаш по дијагностицирање на CFAND за да се оптимизира ефективноста на третманот.

5.2. Фармакокинетски својства

UDCA се јавува природно во телото. Кога се дава орално брзо се апсорбира. Таа е 96-98% врзана за плазма протеините и ефикасно се екстрахира од црниот дроб и се излучува во жолчката како глицин и таурински конјугати. Во цревата некои од конјугатите се деконјугирани и реапсорбирани. Конјугатите, исто така, може да бидат дехидроксилирани до литохолична киселина, дел од кој се апсорбира, сулфатирани од црниот дроб и се излучуваат преку билијарниот тракт.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

а) Акутна токсичност

Студиите за акутна токсичност кај животни не откриле никакво токсично оштетување.

б) Хронична токсичност

Студиите за субхронична токсичност кај мајмуните покажале хепатотоксични ефекти кај групите со високи дози, вклучувајќи ги и функционалните промени (на пример, промени на хепаталните ензими) и морфолошките промени како пролиферација на жолчниот канал, портални инфламаторни фокуси и хепатоцелуларна некроза. Овие токсични ефекти најверојатно се припишуваат на литохолична киселина, метаболит на UDCA, кој кај мајмуните - за разлика од луѓето - не е детоксифициран. Клиничкото искуство потврдува дека опишаните хепатотоксични ефекти не се очигледно релевантни за луѓето.

в) Канцероген и мутаген потенцијал

Долгорочните студии кај глвци и стаорци не покажале доказ дека UDCA има канцероген потенцијал.

In vitro и in vivo генетските токсиколошки тестови со UDCA биле негативни. Тестовите со UDCA не покажале релевантни докази за мутаген ефект.



д) Токсичност за репродукција

Во студиите кај стаорци, малите деформации на опашките се случиле по доза од 2000 mg урсодеоксихолчна киселина по килограм телесна тежина. Кај зајаци не биле пронајдени тератогени ефекти, иако имало ембриотоксични ефекти (од доза од 100 mg

на килограм телесна тежина). UDCA немала ефект врз плодноста кај стаорците и не влијаела на пери-/постнаталниот развој на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Магнезиум стеарат

Пченкарен скроб

Колоиден безводен силициум

Обвивка на капсула:

Титан диоксид (E171)

Желатин

6.2. Инкомпатибилност

Непозната

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5. Природа и содржина на пакување

50 капсули во PVC/Al блистер

6.6 Специјални мерки на отстранување

Секој неупотребен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Бионика Фармацевтикалс,
ул. Скупи бр. 57,
1000 Скопје,
Р. Македонија



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Решение бр. 11-1045/4

9. ДАТА НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

05.05.2016 година

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

12.2020 година

