

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ursofalk® 500mg film-coated tablets/ Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети
Ursodeoxycholic acid / Урсодезоксихолна киселина

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една Урсофалк® 500mg филм-обложена таблета содржи 500mg урсодезоксихолна киселина (UDCA) како активна супстанција.

За целосна листа на ексципиенси, видете го делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Изглед: бели, овални, биконвексни филм-обложени таблети со разделна линија на двете страни.

Таблетите можат да се поделат на две еднакви половини

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Растворање на холестеролски жолчни камења во жолчното кесе. Камењата радиографски не треба да покажуваат никаква сенка и не треба да се со пречник поголем од 15 mm. Жолчното кесе мора да биде функционално и покрај присуството на жолчните камења.

Третман на примарна билијарна цироза (ПБЦ), кај пациенти без декомпензирана хепатална цироза.

Детска популација:

Третман на хепатобилијарни нарушувања поврзани со цистична фиброза кај деца на возраст од 6 години до помалку од 18 години.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Не постои возрасно ограничување за употребата на Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети. За пациенти со телесна тежина помала од 47 kg или за пациенти кои не можат да ги голтнат Урсофалк® 500mg филм-обложените таблети, на располагање се Урсофалк® капсулите или Урсофалк® 250 mg/5ml суспензијата.

Следната дневна доза се препорачува за различни индикации:

За растворање на холестеролски жолчни камења

Приближно 10 mg UDCA на kg телесна тежина, е еквивалентно со:

до 60 kg	1 филм-обложени таблети
61-80 kg	1 ½ филм-обложени таблети
81-100 kg	2 филм-обложени таблети
над 100 kg	2 ½ филм-обложени таблети

Филм-обложените таблети треба да се проголтаат цели со малку течност навечер пред спиење.

Лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети мора да се зема редовно.



[Handwritten signature]

Времето потребно за растворање на жолчните камења генерално е од 6 до 24 месеци. Ако после 12 месеци нема намалување на големината на жолчните камења, терапијата треба да се прекине.

Успешноста на лекувањето треба да се проверува со помош на ултразвук или рендгенографијата на секои 6 месеци. При секое следно пратечко испитување, треба да се направи проверка за да се види дали во меѓувреме се случила калцификација на камењата. Ако калцификацијата се случила, третманот треба да се прекине.

За лекување на примарна билијарна цироза (ПБЦ)

Дневната доза зависи од телесната тежина и се движи од 1 ½ до 3 ½ филм-обложени таблети (14± 2 mg UDCA на kg телесна тежина).

Во првите 3 месеци на лекувањето, Урсофалк® 500mg филм-обложените таблети треба да се земаат во поделени дневни дози. Со подобрување на хепаталните вредности дневната доза може да се земе еднаш дневно, навечер.

Телесна тежина (kg)	Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети			
	првите 3 месеци			потоа
	наутро	на пладне	навечер	навечер (1 x дневно)
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
над 110	1	1	1 ½	3 ½

Филм-обложените таблети треба да се проголтаат цели со малку течност навечер, пред спиење. Тие мора да се земаат редовно.

Употребата на Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети за ПБЦ може да се продолжи на неопределено време.

Кај пациенти со ПБЦ, во ретки случаи на почетокот на терапијата клиничките симптоми може да се влошат, на пр: чешањето може да се зголеми. Во тој случај, терапијата прво треба да се продолжи со половина Урсофалк® 500mg филм-обложена таблета или една Урсофалк® капсула (содржи 250 mg UDCA) дневно, а потоа дозата постепено да се зголемува (неделно зголемување на дневната доза со половина филм-обложена таблета или една Урсофалк® капсула) се додека не се достигне дозата наведена во соодветниот режим на дозирање.

Детска популација

Деца со цистична фиброза на возраст од 6 години до помалку од 18 години.

20 mg/kg/ден поделени во 2-3 дневни дози, со понатамошно зголемување до 30 mg/kg/ден ако е потребно.

Телесна тежина (kg)	Дневна доза (mg/kg ТТ)	Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети		
		Наутро	На пладне	Навечер
20 – 29	17-25	½	--	½
30 – 39	19-25	½	½	½
40 – 49	20-25	½	½	1
50 – 59	21-25	½	1	1
60 – 69	22-25	1	1	1
70 – 79	22-25	1	1	1
80 – 89	22-25	1	1½	1½
90 – 99	23-25	1½	1½	1½



100 – 109	23-25	1½	1½	2
>110		1½	2	2

4.3. Контраиндикации

Лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети не треба да се употребува кај пациенти со:

- акутни воспаленија на жолчното кесе или билијарниот тракт
- оклузија на билијарниот тракт (оклузија на главниот жолчен канал или цистичниот канал)
- чести епизоди на билијарни колики
- радио - неокулентни калцифицирани жолчни камења
- оштетена контрактилност на жолчното кесе
- хиперсензитивност на жолчни киселини или на другите состојки на лекот наведени во делот 6.1

Детска популација:

- Неуспешна портоентеростомија или без обновување на добар проток на жолчка кај деца со билијарна атрезија

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употребата на лекот

Лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети треба да се зема под лекарска контрола.

За време на првите три месеци од лекувањето, треба да се следат црнодробните параметри AST (SGOT), ALT (SGPT) и γ - GT на секои 4 недели, а 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 наушувања на црниот дроб, особено кај пациенти во напредна фаза на примарна билијарна цироза.

Кога се употребува за растворање на холестеролските жолчни камења:

Со цел да се оцени напредокот на терапијата и за навремено откривање на евентуална калцификацијата на жолчните камења, во зависност од големината на камењата, 6-10 месеци после почетокот на третманот жолчното кесе треба да се визуализира (перорална холецистографија) со прегледна и коса снимка (оклузиско гледање) во стоечка или лежечка позиција (ултразвучна контрола).

Ако жолчните камења не можат да се видат радиографски, или во случај на калцифицирани жолчни камења, нарушена контрактилност на жолчното кесе или чести епизоди на билијарни колики, Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети не треба да се користат.

Пациентките кои употребуваат Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети за растворање на холестеролски камења треба да употребуваат ефективни нехормонски методи на контрацепција, бидејќи хормонските контрацептиви може да ја зголемат билијарната литијаза (да се види дел 4.5 и 4.6)

Кога се употребува за третман на пациенти во напредни фази на ПБЦ:

Во многу ретки случаи, е забележана декомпензирана хепаталната цироза, која е делумно реверзибилна по прекинот на терапијата.

Кај пациенти со ПБЦ, во ретки случаи на почетокот на терапијата клиничките симптоми може да се влошат, на пр: чешањето може да се зголеми. Во тој случај, дозата на Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети треба да се намали на половина таблета Урсофалк® 500mg филм-обложена таблета или една Урсофалк® капсула (содржи 250 mg UDCA) дневно, а потоа дозата постепено да се зголемува повторно како што е опишано во дел 4.2.



Ако се јави дијареа, дозата треба да се намали и во случаи на перзистентна дијареа лекувањето треба да се прекине.

4.5. Интеракција со други медицински препарати и други форми на интеракција:

Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети не треба да се употребуваат истовремено со colestyramine, colestipol или антациди кои содржат aluminium hydroxide и/или смектит (aluminium oxide), бидејќи овие препарати ја врзуваат UDCA во цревата и на тој начин ја инхибираат нејзината апсорбција и ефикасност. Ако употребата на препарат кој содржи некоја од овие супстанции е неопходна, тој мора да се земе најмалку 2 часа пред или после лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети.

Лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети може да влијае врз апсорбцијата на ciclosporin во цревата. Кај пациенти кои примаат терапија со ciclosporin, треба да се проверат крвните концентрации на оваа супстанција од страна на лекар и доколку е потребно дозата на ciclosporin да се прилагоди.

Во изолирани случаи, лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети може да ја намали апсорбцијата на ciprofloxacin.

Во клиничка студија со здрави волонтери истовремената употреба на UDCA (500 mg/ден) и rosuvastatin (20 mg/ден) резултирала со благо зголемени плазма нивоа на rosuvastatin. Клиничкото значење на оваа интеракција, исто така, и во однос на другите статини е непознато.

Покажано е дека UDCA ги редуцира плазма пик концентрациите (C_{max}) и регијата под кривата на концентрацијата во плазмата (AUC) на калциумовиот антагонистот nitrendipine кај здрави волонтери. Се препорачува внимателно следење на исходот од истовремената употреба на nitrendipine и UDCA. Зголемување на дозата на nitrendipine може да биде потребно.

Интеракција со намалување на терапевтскиот ефект на dapsone е исто така пријавена.

Овие обсервации заедно со ин-витро наодите може да индицираат потенцијал на UDCA за индуцирање на P450 3A ензими. Меѓутоа, индукцијата не била забележана во добро-дизајнираната студија за интеракции со budesonide, кој е познат cytochrome P450 3A супстрат

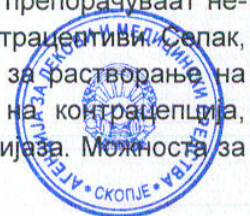
Естрогените хормони и супстанциите кои го намалуваат крвниот холестеролот како што е clofibrate ја зголемуваат хепаталната секреција на холестерол и затоа можат да поттикнуваат билијарна литијаза, кое е контра-ефект на UDCA употребувана за растварање на жолчните камења.

4.6. Фертилност, бременост и доене

Студиите со животни не покажаа влијание на UDCA врз фертилноста (да се види дел 5.3). Нема расположиви податоци за ефектите врз фертилноста кај луѓето после терапијата со UDCA.

Нема, или има само лимитирани податоци за употребата на UDCA за време на бременоста.

Студиите со животни покажаа репродуктивна токсичност во раните фази на гестација (да се види дел 5.3). Лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети не треба да се употребува за време на бременоста, освен ако е неопходен. Жените во репродуктивниот период треба да бидат третирани само доколку употребуваат соодветна контрацепција. Се препорачуваат не-хормонални методи на контрацепција или ниски - дози на естрогенските контрацептиви. Сепак, пациентите кои употребуваат Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети за растварање на жолчните камења, треба да користат ефективен нехормонален метод на контрацепција, бидејќи хормоналните контрацептиви може да ја зголемат билијарната литијаза. Можноста за бременост треба да биде ислучена пред почетокот на лекувањето.



Согласно неколку документирани случаи кај доилки, нивоата на UDCA во млекото се многу ниски и веројатно не би се очекувале несакани ефекти кај доенчињата.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Лекот Урсофалк® 500mg филм-обложени таблети нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Евалуацијата на несаканите дејства се темели на следната фреквенција на податоци:

Многу често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Невообичаено ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)

Многу ретко / Не познато ($< 1/1.000$ / не може да се процени од расположивите податоци)

Гастроинтестинални нарушувања:

Во клиничките студии, за време на терапијата со UDCA чести биле извештаите за меки столици или дијареа.

Многу ретко, за време на лекувањето на ПБЦ се јавиле сериозни болки во горниот десен дел од стомакот.

Хепатобилијарни нарушувања:

За време на лекувањето со UDCA, во многу ретки случаи може да се случи калцификација на жолчните камења.

За време на лекувањето на напредните фази на ПБЦ, во многу ретки случаи е опишана декомпензирана хепатална цироза, која делумно регресира после прекинот на третманот.

Нарушувањана кожата и поткожното ткиво :

Многу ретко, може да се јави уртикарија.

Пријавување на сомневање за несакани реакции:

Пријавувањето на сомневање за несакани реакции после одобрување на лекот е многу важно. Тоа овозможува постојано следење на рамнотежата на бенефит/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

Дијареа може да се јави во случај на предозирање. Генерално, други симптоми на предозирање се малку веројатни, бидејќи со зголемувањето на дозата на UDCA нејзината апсорбцијата се намалува и заради тоа повеќе се излачува преку фецесот.

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

Дополнителни информации за посебна популација:

Долгорочни, високи дози на UDCA терапијата (28-30 mg/kg/ден) кај пациенти со примарен склерозантен холангитис (off-label употреба) биле асоцирани со повисок степен на сериозни несакани дејства.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства



Фармакотерапевтска група: урсодезоксихолна киселина и терапија на црн дроб, липотропик

АТС Ознака: A05AA02 и A05B

Мали количини на UDCA киселина се наоѓаат во човечката жолчка.

После оралната администрација, UDCA ја редуцира холестеролската сатурацијата во жолчката со инхибирање на абсорпцијата на холестеролот во цревата и со намалување на секреција на холестеролот во жолчката. Постепеното распаѓање на холестеролските жолчни камења настанува веројатно како резултат на дисперзијата на холестеролот и формирањето на течни кристали.

Според досегашните сознанија, ефектот на UDCA на хепаталните и холестатските заболувања веројатно дека се должи на релативната замена на липофилните, слични на детергент, токсични жолчни киселини со хидрофилната, цитопротективна, нетоксична UDCA, на подобрувањето на секреторниот капацитет на хепатоцитите и имонорегулаторниот процес.

Детска популација:

Цистична фиброза

Од клиничките извештаи долгорочното искуство до 10 години и повеќе е расположлив третманот со UDCA кај педијатријски пациенти кои страдаат од цистична фиброза - асоцирано хепатобилијарно заболување (cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease - CFAHD). Постојат докази дека третманот со UDCA може да ја намали пролиферацијата на жолчниот канал, да ја запре прогресијата на хистолошките оштетувања и да ги направи реверзибилни хепатобилијарните промени ако е даден во раните фази на CFAHD. Третманот со UDCA треба да започне веднаш штом ќе се постави дијагнозата на CFAHD со цел да се оптимизира ефикасноста на третманот.

5.2. Фармакокинетски својства

Орално администрирана UDCA брзо се ресорбира по пат на пасивен транспорт во јејунум и горниот илеум и по пат на активен транспорт во терминалниот илеум. Степенот на абсорпција генерално е 60 - 80%. После апсорпцијата, UDCA подлежи на скоро целосна хепатална коњугација со аминокиселини глицин и таурин и потоа се екскретира во жолчката. First-pass клиренсот низ црниот дроб е до 60%.

Во зависност од дневната доза и основните нарушувања или состојба на црниот дроб, повеќе хидрофилната UDCA се акумулира во жолчката. Во исто време, е забележано релативно намалување на другите повеќе липофилни жолчни киселини.

Под влијание на интестиналните бактерии, постои делумна деградација до 7-кето-литохолна киселина и литохолна киселина. Литохолната киселина е хепатотоксична и предизвикува оштетување на хепаталниот паренхим кај бројни животински видови. Кај човекот, само многу мала количина се апсорбира, која количина е сулфатирана во хепарот и на тој начин детоксифицирана, пред да биде екскретирана во жолчката и на крај во фецесот.

Биолошкиот полуживот на UDCA киселина е 3.5-5.8 дена.

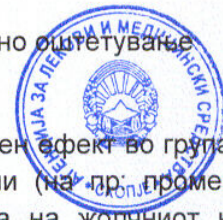
5.3. Предклинички податоци за безбедноста

а) Акутна токсичност

Студиите за акутна токсичност кај животни не открија било какво токсично оштетување.

б) Хронична токсичност

Студиите за субхронична токсичност кај мајмуни покажаа хепатотоксичен ефект во групата на која и се дадени поголеми дози, вклучувајќи функционални промени (на пр. промени на црндробните ензими) и морфолошки промени како пролиферација на жолчниот канал,



портални инфламаторни жаришта и хепатоцелуларна некроза. Овие токсични ефекти најверојатно се должат на литохолната киселина, метаболитот на UDCA, која кај мајмуните - за разлика од луѓето - не е детоксицирана. Клиничкото искуство потврдува дека опишаните хепатотоксични ефекти се без релевантно значење за луѓето.

в) Карциноген и мутаген потенцијал

Долгогодишните студии кај глувци и стаорци не докажаа канцероген потенцијал на UDCA.

In vitro и in vivo тестовите за генотоксичност со урзодексихолната киселина беа негативни.

г) Токсичност за репродукција

Во студиите со стаорци, аплазија на опашката настанала после доза од 2000 mg UDCA на килограм телесна тежина. Кај зајациите, не бил пронајден тератоген ефект, иако постоел ембриотоксичен ефект (од доза од 100 mg на килограм телесна тежина). UDCA нема ефект на фертилноста кај стаорци и не влијае на пре-/пост- наталниот развој на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

1. Магнезиум стеарат (Ph.Eur.) (растително потекло)
2. Полисорбат 80
3. Повидон K25
4. Целулоза, микрокристална
5. Колоиден силициум анхидрид
6. Кросповидон (Тип А)
7. Талк
8. Хипромелоса
9. Макрогол 6000

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3. Рок на траење

4 години

6.4. Начин на чување

Овој медицински производ не бара посебни услови за чување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Алуминиум/PVC/PVDC блистер

Големина на пакувањето

100 филм-обложени таблети (блистер 4 x 25) / кутија

6.3. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на неупотребените производи

Нема посебни барања

7. МАРКЕТИНГ АВТОРИЗИРАН НОСИТЕЛ И ПРОИЗВОДИТЕЛ

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79108 Фрајбург, Германија



8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПФЦ ТРАДЕ, бул. АСНОМ 36/4, 1000 Скопје, тел. + 389 2 2774 196

9. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Урсофалк® 500mg 100 филм-обложени таблети (блистер 4 x 25)/ кутија:

10. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

Урсофалк® 500mg 100 филм-обложени таблети (блистер 4 x 25)/ кутија: 24.01.2013 /

11. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018 година

12. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

