

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20210074

BG/MM/MP-57257

06. 01. 2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Урсогрикс 250 mg твърди капсули
Ursogrix 250 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда капсула съдържа 250 mg урсодеооксихолева киселина (*ursodeoxycholic acid*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Бели твърди желатинови капсули, размер 0, приблизително 21,7 mm x 7,64 mm. Съдържанието им е бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Разтваряне на холестеролови жлъчни камъни при пациенти:
 - с един или повече проницаеми за рентгеновите лъчи (радио-негативни) холестеролови жлъчни камъни, за предпочитане с диаметър не по-голям от 2 cm, с функциониращ жлъчен мехур;
 - които отказват хирургична интервенция или за които хирургическите процедури не са показани;
 - при които е доказана свръхнасищане на холестерола чрез химическо изследване на жлъчката, получена чрез дуоденален дренаж;
 - Като адювантно лекарство преди и след разтваряне на жлъчни камъни (литотрипсия).
- Първичен билиарен холангит (ПБХ, също така известен и като първична билиарна цироза).

Педиатрична популация

Чернодробни заболявания в резултат на кистозна фиброза при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Разтваряне на жлъчни камъни (самостоятелно или в комбинация с литотрипсия)

Препоръчителната дневна доза е 8-10 mg/kg телесно тегло урсодеооксихолева киселина еквивалентна на 2-4 капсули, които се приемат с храна както следва:

- при дневна доза от 2 капсули: и двете капсули с вечерята;



- при дневна доза от 3 капсули: 1 сутрин и 2 вечер;
 - при дневна доза от 4 капсули: 2 сутрин и 2 вечер.
- или
- приемоте дневна доза от 2-4 капсули вечер, преди лягане.

Продължителността на процеса на разтваряне с този лекарствен продукт е от 6 месеца до 2 години, в зависимост от първоначалния размер на камъните. За правилната оценка на терапевтичния резултат е необходимо в началото на лечението точно да се определи размерът на съществуващите камъни и впоследствие да се следи редовно, например на всеки 3-4 месеца, чрез нови рентгенови изследвания и/или ултразвуково сканиране.

При пациенти, чиито камъни не са намалели по размер след 6 месеца лечение при посочената доза, се препоръчва да се определи билиарният литогенен индекс чрез дуоденален дренаж. Ако жлъчката има индекс > 1,0, малко вероятно е да се постигне благоприятен резултат и е по-добре да се обмисли различна форма на лечение на жлъчните камъни. Лечението трябва да продължи 3 до 4 месеца, след като проследяването с ултразвук потвърди пълното разтваряне на жлъчните камъни.

Прекъсване на лечението

Прекъсването на лечението за 3-4 седмици води до връщане на пренасищането на жлъчката и удължава общата продължителност на терапията. Прекъсването на лечението след разтваряне на жлъчните камъни може да бъде последвано от рецидив.

Лечение на първичен билиарен холангит (ПБХ)

Етап I - III

Дневната доза зависи от телесното тегло и варира от 12-16 mg/kg телесно тегло урсоедехолева киселина (3-7 капсули).

През първите 3 месеца на лечение този лекарствен продукт трябва да се приема разделен в отделни дози през целия ден. Ако чернодробната функция се подобри, общата дневна доза може да се приема веднъж дневно вечер.

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg/kg телесно тегло)	Капсули			
		През първите 3 месеца			Впоследствие
		Сутрин	Следобед	Вечер	Вечер (веднъж дневно)
47-62	12-16	1	1	1	3
63-78	13-16	1	1	2	4
79-93	13-16	1	2	2	5
94-109	14-16	2	2	2	6
Над 110		2	2	3	7

Етап IV

В комбинация с повишени серумни нива на билирубин (> 40 µg/l; конюгиран), първоначално трябва да се дава само половината от нормалната доза (вж. дозировка за етап I - III) (6-8 mg/kg ден, урсоедехолева киселина, еквивалентна на около 2-3 капсули).



След това, чернодробната функция трябва да се следи редовно в продължение на няколко седмици (веднъж на 2 седмици в продължение на 6 седмици). Ако няма влошаване на чернодробната функция (AP, ALAT, ASAT, гама-GT, билирубин) и ако не настъпи усилване на пруритуса, дозировката може да се увеличи допълнително до обичайното ниво. Функцията на черния дроб обаче трябва все така да се следи внимателно в продължение на няколко седмици. Ако отново няма влошаване на чернодробната функция, пациентът може да се поддържа в нормална дозировка в дългосрочен план.

Пациентите с първичен билиарен холангит (етап IV) без повишени нива на серумен билирубин могат да получават нормалната начална доза незабавно (вж. дозировка за етап I - III).

Въпреки това, в такива случаи също е приложимо внимателно наблюдение на чернодробната функция, както е описано по-горе. Лечението на ПБХ трябва редовно да се оценява на базата на чернодробни показатели (лабораторни) и клинични резултати.

Употребата на този лекарствен продукт при ПБХ не е ограничен във времето.

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години с кистозна фиброза:

20 mg/kg/дневно урсоеоксихолева киселина, разделна на 2 или 3 дози, с увеличаване до 30 mg/kg/дневно, ако е необходимо.

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg/kg телесно тегло)	Урсогрикс 250 mg твърди капсули		
		Сутрин	Следобед	Вечер
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

Начин на приложение

За перорално приложение.

Капсулите трябва да се поглъщат цели с малко течност. Лекарството трябва да се използва редовно.

За пациенти с телесно тегло под 47 kg или такива, които не са в състояние да поглъщат капсулите, могат да бъдат използвани други налични лекарствени форми, съдържащи урсоеоксихолева киселина.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, жлъчна киселина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- остро възпаление на жлъчния мехур или жлъчните пътища;
- запушване на жлъчните пътища (запушване на общия жлъчен канал или на *ductus cysticus*);
- повтарящи се жлъчни колики;
- радио-непрозрачни калцифицирани жлъчни камъни;
- нарушена контрактилност на жлъчния мехур.

Педиатрична популация

- неуспешна портоентеростомия или невъзстановен жлъчен отток при деца с билиарна атрезия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Урсоеоксихолевата киселина трябва да се приема под лекарско наблюдение.

Чернодробните функционални параметри (AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP и γ -GT) трябва да се проследяват от лекар на всеки 4 седмици през първите 3 месеца на лечението, а след това - веднъж на всеки 3 месеца. Освен правейки възможно идентифицирането на повлияващите се и неповлияващите се сред пациентите, лекувани за ПБХ, това проследяване подпомага и ранното откриване на потенциално влошаване на чернодробната функция, особено при пациенти с напреднал стадий на ПБХ.

За лечение на пациенти за разтваряне на жлъчни камъни:

С оглед да се прецени терапевтичния успех на разтварянето на жлъчни камъни и за навременно откриване на всяка калцификация на жлъчните камъни, в зависимост от размера на камъка жлъчният мехур трябва да се визуализира (перорална холецистография) 6-10 месеца след началото на лечението с обзорна и прицелна рентгенографии в изправено и лежашо положение (под ултразвуков контрол).

Ако жлъчният мехур не може да бъде визуализиран на рентгенови снимки или в случаи на калцирани жлъчни камъни, нарушена контрактилитет на жлъчния мехур или чести епизоди на билиарна колика, лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекрати.

Жените, приемащи този лекарствен продукт за разтваряне на жлъчни камъни, трябва да използват ефективен нехормонален метод на контрацепция, тъй като хормоналните контрацептиви може да стимулират образуването на жлъчни камъни (вж. точки 4.5 и 4.6).

За лечение на пациенти с напреднал ПБХ

В много редки случаи се наблюдава декомпенсация на чернодробна цироза, която частично търпи обратно развитие след прекратяване на лечението.

При пациенти с ПБХ клиничните симптоми могат да се влошат в редки случаи в началото на лечението, например пруритусът може да се усили. В този случай дозировката на този лекарствен продукт може да бъде намалена до една капсула от 250 mg на ден и впоследствие трябва постепенно да се увеличи до препоръчителната доза, както е описано в точка 4.2.

Ако възникне диария, дозата трябва да бъде намалена, а в случай на персистираща диария лечението трябва да се прекрати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Това лекарство не трябва да се използва едновременно с колестирамин, колестипол или антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и/или смектит (алуминиев оксид), тъй като тези вещества могат да се свържат Урсогрикс 250 mg твърди капсули в червата, като по този начин намаляват абсорбцията и ефикасността. Ако е необходимо използването на такова лекарство, то трябва да се приема поне 2 часа преди или след Урсогрикс 250 mg твърди капсули.

Този продукт може да повлияе абсорбцията на циклоспорин от червата. Следователно при пациенти, лекувани с циклоспорин, кръвните нива на циклоспорин трябва да бъдат проследявани от лекар и при необходимост да се коригира дозата на циклоспорин.

Поради ефекта на урсодеоксихолевата киселина върху секрецията на жлъчни киселини съществува теоретична възможност абсорбцията на други липофилни вещества да бъде повлияна.

В изолирани случаи Урсогрикс 250 mg твърди капсули може да намали абсорбцията на ципрофлоксацин.

В клинично проучване със здрави доброволци едновременната употреба на този лекарствен продукт (500 mg/дневно) и розувастатин (20 mg/дневно) е довела до леко повишени плазмени нива на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие по отношение и на други статини не е известно.

Този лекарствен продукт намалява пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата (AUC) на калциевия антагонист нитрендипин при здрави доброволци. Препоръчва се внимателно наблюдение на резултата от едновременната употреба на нитрендипин и Урсогрикс 250 mg твърди капсули. Може да е необходимо да се увеличи дозата на нитрендипин. Съобщава се и за взаимодействие с дапсон с намаляване на терапевтичния му ефект. Тези наблюдения, заедно с *in vitro* данни, могат да са индикатор, че Урсогрикс 250 mg твърди капсули може да индуцира цитохром P450 3A ензими. Индукцията обаче не е наблюдавана при добре разработено проучване за взаимодействие с будезонид, известен субстрат на цитохром P450 3A.

Естрогенните хормонални средства и лекарствата за понижаване на холестерола в кръвта, като клофибрат, повишават чернодробната секреция на холестерол и по този начин могат да стимулират образуването на камъни в жлъчката. Този ефект е противодействащ при употребата на този лекарствен продукт за разтваряне на жлъчен камък.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има ограничени данни от употребата на Урсогрикс 250 mg твърди капсули при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност по време на ранната гестационна фаза (вж. точка 5.3). Поради това този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е явно необходимо.

Жени с детероден потенциал

Жени в детеродна възраст могат да се лекуват с Урсогрикс 250 mg твърди капсули само ако използват надеждна контрацепция. Препоръчва се нехормонална контрацепция или перорална контрацепция с ниска доза естроген. Въпреки това, при пациентки, които използват този лекарствен продукт за разтваряне на жлъчни камъни, трябва да се използва ефективна нехормонална контрацепция, тъй като хормоналните перорални контрацептиви могат да увеличат образуването на камъни в жлъчката (вж. точка 4.4).

Възможността за бременност трябва да бъде изключена преди началото на лечението.

Кърмене



Според няколко документирани случая на кърмещи жени количеството Урсогрикс 250 mg твърди капсули в млякото е много ниско и не се очакват нежелани реакции при кърмачета.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват никакъв ефект на този лекарствен продукт върху фертилитета (вж. точка 5.3). Няма данни за ефектите върху фертилитета при хора след лечение с този лекарствен продукт.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Урсогрикс 250 mg твърди капсули няма никакъв или има пренебрежим ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции е въз основа на следните данни за честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашно-чревни нарушения

Чести: кашави изпражнения или диария.

Много редки: силна абдоминална болка в горната дясна част се проявява при лечение на ПБХ.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: калцификация на жлъчни камъни; декомпенсация на чернодробна цироза (по време на лечението на напреднали стадии на ПБХ), която частично регресира след прекратяване на лечението.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки: уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране може да се появи диария. Обикновено е малко вероятно да се проявят други симптоми на предозиране, защото с увеличаване на дозата абсорбцията на този лекарствен продукт намалява и следователно екскрецията с фекалиите се увеличава.

Не е необходимо прилагане на специфични мерки, но последствията от диарията трябва да се лекуват симптоматично с възстановяване на баланса на телесните течности и електролитите.



Допълнителна информация за специални популации

Дългосрочното високодозово (28-30 mg/kg /дневно) лечение с този лекарствен продукт при пациенти с първичен склерозиращ холангит (употреба извън одобрените показания) е свързано с по-висока честота на сериозните нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лечение на жлъчката, съдържащи жлъчна киселина лекарствени средства и производни, АТС код: A05AA02.

Жлъчните киселини са най-важните компоненти на жлъчката и играят роля за стимулиране на производството на жлъчка. Жлъчните киселини също са важни за поддържане на холестерола разтворен в жлъчката. При здрави индивиди съотношението между концентрациите на холестерола и жлъчните киселини в жлъчката е такова, че холестеролът се поддържа разтворен през по-голямата част от деня. По този начин не могат да се образуват жлъчни камъни (жлъчката е нелитогенна). При пациенти с холестеролни камъни в жлъчния мехур това съотношение се променя и жлъчката е пренаситена с холестерол (жлъчката е литогенна). След известно време това може да причини утаяване на холестеролни кристали и образуване на жлъчни камъни. Този лекарствен продукт може да преобразува литогенна жлъчка в нелитогенна жлъчка и също така постепенно да разтвори холестеролните камъни в жлъчката.

Проучванията за ефекта на този лекарствен продукт върху холестаза при пациенти с нарушен жлъчен дренаж и клинични симптоми при пациенти с билиарна цироза и кистозна фиброза показват бърз спад на холестатичните симптоми в кръвта (измерен чрез повишени нива на алкална фосфатаза (AP), гама-GT и билирубин) и пруритус, както и намалена умора при повечето пациенти.

Педиатрична популация

Кистозна фиброза

От клиничните съобщения е наличен дългосрочен опит от повече от 10 години за лечение с този лекарствен продукт при педиатрични пациенти с кистозна фиброза, свързана с хепатобилиарни нарушения (CFAND). Доказано е, че лечението с този лекарствен продукт може да намали пролиферацията на жлъчните пътища, да спре прогресирането на хистологичното увреждане и дори да доведе до обратно развитие на хепатобилиарните промени, когато се прилага в ранен стадий на CFAND. Лечението с този лекарствен продукт трябва да започне веднага след поставянето на диагнозата CFAND, за да се оптимизира ефектът от лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Около 60-80 % от перорално прилаганата урсоеоксихолева киселина се абсорбира бързо в йекуна и в горния илеум чрез пасивна дифузия и в терминалния илеум чрез активен транспорт.

Разпределение

След абсорбцията урсоеоксихолевата киселина преминава в черния дроб (има значителен "ефект на първо преминаване"), където се конюгира с глицин или таурин и впоследствие се екскретира в жлъчните пътища. Само малка част от урсоеоксихолевата киселина се открива в системното кръвообращение и тя се отделя чрез бъбреците.

След прилагане на многократни дози, концентрацията на урсоеоксихолева киселина в жлъчката достига стабилно състояние след около 3 седмици. Общата концентрация на урсоеоксихолева



киселина никога не е по-висока от около 60 % от общата концентрация на жлъчна киселина в жлъчката, дори при високи дози.

Биотрансформация и елиминирание

С изключение на конюгирането, урсодоксихоловата киселина не се метаболизира. Въпреки това малко количество перорално приложена урсодоксихолова киселина претърпява бактериална конверсия до 7-кето-литохолева киселина или литохолева киселина след всяка ентерохепатална циркулация, докато в дванадесетопръстника се осъществява и бактериална деконюгация.

Тъй като урсодоксихоловата киселина, 7-кето-литохолевата киселина и литохолевата киселина са сравнително слабо разтворими във вода, голямо количество се отделя чрез жлъчката във фекалиите. Абсорбираната урсодоксихолова киселина се възстановява от черния дроб; 80 % от литохолевата киселина, произведена в дванадесетопръстника, се екскретира с фекалиите, но останалите 20 % се сулфатират след абсорбция от черния дроб до неразтворими литохолилови конюгати, които след това се екскретират чрез жлъчката и фекалиите. Погълнатата 7-кето-литохолева киселина се редуцира до хенодоксиолова киселина в черния дроб.

Литохолевата киселина може да причини холестатично увреждане на черния дроб, когато черният дроб не е в състояние да сулфатира литохолева киселина. Въпреки че при някои пациенти е установен намален капацитет за сулфатиране на литохолева киселина в черния дроб, до момента няма клинични доказателства, които да предполагат, че холестатичното увреждане на черния дроб може да бъде свързано с терапия с урсодоксихолова киселина.

След прекратяване на терапията с урсодоксихолова киселина концентрацията на урсодоксихолова киселина в жлъчката след 1 седмица бързо намалява до 5-10 % от концентрацията в стабилно състояние.

Биологичният полуживот на урсодоксихоловата киселина е приблизително 3,5-5,8 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Остра токсичност

Изследванията за остра токсичност при животни не са разкрили токсични увреждания.

Хронична токсичност

Изследванията на субхроничната токсичност при маймуни разкриват хепатотоксични ефекти в групите, лекувани с по-високи дози. Тези ефекти засягат както функционални промени (като промени в чернодробните ензими), така и морфологични промени, като пролиферация на жлъчните пътища, портално възпаление и хепатоцелуларна некроза. Тези токсични ефекти най-вероятно се дължат на литохолевата киселина, метаболит на урсодоксихоловата киселина, който при маймуните (за разлика от хората) не се разгражда. Клиничният опит потвърждава, че описаните хепатотоксични ефекти нямат изявено значение при хора.

Канцерогенен и мутагенен потенциал

Дългосрочните проучвания при мишки и плъхове не откриват доказателства за канцерогенен потенциал на урсодоксихоловата киселина. *In vitro* и *in vivo* проучванията за генотоксичност с урсодоксихоловата киселина са били негативни.



Репродуктивна токсичност

При проучвания с плъхове малформациите на опашката се появяват при висока доза от 2000 mg/kg урсоеоксихолева киселина.

При зайци не са открити тератогенни ефекти, въпреки че са наблюдавани ембриотоксични ефекти при дози от 100 mg/kg телесно тегло. Този лекарствен продукт няма ефект върху фертилността при плъхове и не оказва влияние върху пери- и постнаталното развитие на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте

Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)

Магнезиев стеарат (E 470B)

Твърда желатинова капсула

Състав на тялото и капачката

Титанов диоксид (E 171)

Желатин (E 441)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсулите са опаковани в блистери от PVC / алуминий.

10 капсули в блистер. 5, 6 или 10 блистера (50, 60 или 100 капсули) са опаковани в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Латвия



Тел.: +371 67083205
Факс: +371 67083505
Електронна поща: grindeks@grindeks.lv

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. Номер: 20210074

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29.03.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2021

