

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ursofalk 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ursodeoxicolic (AUDC) 500 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de formă oblongă, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe.
Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ursofalk este indicat pentru:

- dizolvarea calculilor biliari colesterolici din vezicula biliară; calculii nu trebuie să fie mai mari de 15 mm, trebuie să fie radiotransparenți (la examinare cu raze X nu trebuie să apară întunecați) și funcția veziculei biliare trebuie să fie intactă;
- tratamentul cirozelor biliare primitive (CBP) cu condiția inexistenței unei ciroze hepatice decompensate.

Copii și adolescenți

- tulburări hepatobiliare asociate cu fibroză chistică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Nu există limită de vârstă pentru administrarea de Ursofalk 500 mg comprimate filmate. Pentru pacienții care au greutatea mai mică de 47 kg sau care nu pot înghiți Ursofalk comprimate sunt disponibile Ursofalk 250 mg capsule și Ursofalk 250mg/5ml suspensie (formă de administrare lichidă).

Doza zilnică se stabilește în funcție de indicația terapeutică.

Pentru tratamentul CBP

Doza zilnică depinde de greutatea corporală și este cuprinsă între 1 și 1/2 comprimate filmate și 3 și 1/2 comprimate filmate Ursofalk (14±2 mg AUDC/kg).

În timpul primelor 3 luni de tratament, Ursofalk 500 mg trebuie utilizat în doze divizate pentru întreaga zi. Dacă parametrii funcției hepatice se îmbunătățesc, doza zilnică poate fi administrată o dată pe zi, în timpul serii.

Schema de tratament recomandată este următoarea:

Greutatea corporală	Ursofalk 500 mg comprimate filmate			
	primele 3 luni			ulterior
	dimineața	prânz	seara	seara (o dată pe zi)
47 – 62 kg	1/2	1/2	1/2	1 și 1/2 comprimate filmate
63 – 78 kg	1/2	1/2	1	2 comprimate
79 – 93 kg	1/2	1	1	2 și 1/2 comprimate filmate
94 – 109 kg	1	1	1	3 comprimate
> 110 kg	1	1	1 1/2	3 și 1/2 comprimate filmate

Comprimatele trebuie înghițite întregi, nemestecate, cu o cantitate suficientă de lichid. Ursofalk 500 mg trebuie administrat cu regularitate.

Utilizarea Ursofalk 500 mg în CBP poate fi continuată pe termen nelimitat.

La pacienții cu CBP, în cazuri rare, simptomele clinice se pot înrăutăți la începutul tratamentului, de exemplu pruritul se poate intensifica. În acest caz, tratamentul trebuie mai întâi realizat cu o doză zilnică mai mică de Ursofalk 500 mg și apoi doza trebuie crescută treptat (creșterea dozei zilnice săptămânal), până când doza indicată în respectiva schemă de dozare este din nou obținută.

Dizolvarea calculilor biliari: doza recomandată este de aproximativ 10 mg acid ursodeoxicolic/kg/zi, corespunzând în funcție de greutate la:

- < 60 kg - 1 comprimat filmat Ursofalk 500 mg
- < 80 kg - 1 și 1/2 comprimate filmate Ursofalk 500 mg
- < 100 kg - 2 comprimate filmate Ursofalk 500 mg
- > 100 kg - 2 și 1/2 comprimate filmate Ursofalk 500 mg.

Timpul necesar pentru dizolvarea calculilor biliari variază între 6 și 24 de luni, în funcție de dimensiunea și compoziția acestora.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, nemestecate, cu o cantitate suficientă de lichid, seara înainte de culcare. Comprimatele trebuie administrate cu regularitate.

Colecistografiile sau ecografiile de control pot fi utile din 6 în 6 luni, până la dispariția calculilor.

Tratamentul trebuie continuat până la absența calculilor pe 2 colecistografii și/sau ecografii succesive, efectuate după 4-12 săptămâni, deoarece aceste tehnici nu permit vizualizarea calculilor cu dimensiuni mai mici de 2 mm. Probabilitatea recurențelor calculilor biliari după tratamentul cu dizolvanti de acizi biliari a fost estimat ca fiind 50% la 5 ani. Eficacitatea Ursofalk în tratamentul calculilor biliari radio-opaci sau parțial radio-opaci nu a fost testată, dar aceștia sunt în general considerați ca fiind mai puțin solubili decât calculii radiotransparenți. Calculii non-colesterolici, responsabili pentru 10-15% din calculii radio-opaci pot să nu fie dizolvați de acizii biliari.

Vârstnici:

Nu există dovezi care să sugereze că este necesară modificarea dozelor pentru adulți.

Copii și adolescenți:

Calculii bogați în colesterol sunt rar întâlniți la copii, dar când acestia apar, dozele de administrare trebuie adaptate greutății corporale.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 18 ani cu fibroză chistică:

20mg/kg/zi în 2-3 doze divizate, care se poate crește până la 30mg/kg/zi, dacă este cazul.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică AUDC (mg/kgc)	Ursofalk 500mg comprimate filmate		
		Dimineața	Prânz	Seara
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	1½
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 Contraindicații

Ursofalk 500 mg nu trebuie utilizat la pacienții cu:

- inflamație acută a vezicii biliare sau a căilor biliare.
- obstrucție a căilor biliare (blocajul căilor biliare sau a canalului cistic)
- episoade frecvente de colică biliară;
- calculi radio-opaci;
- tulburări de contractilitate la nivelul veziculei biliare
- hipersensibilitate la acid ursodeoxicolic sau la oricare dintre excipienții menționați la pct.6.1.

Copii și adolescenți:

- la copii cu atrezie biliară, în cazul unei hepatoenterostomii nereușite sau fără restabilirea fluxului biliar normal.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ursofalk 500 mg trebuie utilizat sub supraveghere medicală.

În timpul primelor 3 luni de tratament, parametrii funcției hepatice ASAT (TGO), ALAT (TGP) și γ -GT trebuie monitorizați de medic la fiecare 4 săptămâni, apoi la fiecare 3 luni. În afară de situațiile care permit identificarea de răspuns și non-răspuns la pacienții tratați pentru ciroza biliară primitivă, această monitorizare ar permite, de asemenea, depistarea precoce a deteriorării potențialului hepatic, în special la pacienții cu ciroză biliară în stadiu avansat.

Când este utilizat pentru tratamentul cirozei biliare în stadiu avansat: au fost observate, în cazuri foarte rare situații de decompensare a cirozei hepatice, care parțial a regresat, după întreruperea tratamentului. La pacienții cu CBP, în cazuri rare, simptomele clinice se pot înrăutăți la începutul tratamentului, de exemplu pruritul se poate intensifica. În acest caz, tratamentul trebuie mai întâi realizat cu o doză zilnică mai mică de Ursofalk 500 mg și apoi doza trebuie crescută treptat așa cum este descris la pct.4.2.

Dacă este utilizat pentru dizolvarea calculilor biliari colesterolici:

Pentru evaluarea progresului terapeutic și pentru detectarea, în mod oportun, a oricărei calcifieri a calculilor biliari, în funcție de mărimea calculilor, vezicula biliară trebuie vizualizată (colecistografie orală) în întregime și cu imagini ale obstrucției, realizate în picioare și așezat (control cu ultrasunete), 6 - 10 luni după începerea tratamentului.

Pacientele care iau Ursofalk 500 mg pentru dizolvarea calculilor biliari, ar trebui să utilizeze măsuri contraceptive non-hormonale eficiente, deoarece contraceptivele hormonale orale pot favoriza formarea calculilor biliari (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Dacă vezicula biliară nu poate fi vizualizată cu ajutorul imaginilor cu raze X, sau, în cazurile de calculi biliari calcificați, de contractilitate insuficientă a veziculei biliare sau episoade frecvente de colică biliară, Ursofalk nu trebuie utilizat.

În cazul în care se apare diareea, doza trebuie redusă și, în cazurile de diaree persistentă, tratamentul trebuie întrerupt.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ursofalk nu trebuie administrat concomitent cu colestiramină, colestipol sau antacide ce conțin hidroxid de aluminiu și/sau smectită (oxid de aluminiu), deoarece aceste preparate leagă acidul ursodeoxicolic în intestin și, de aceea, inhibă absorbția și eficacitatea sa. Dacă utilizarea preparatelor conținând aceste substanțe este necesară, administrarea trebuie făcută cu cel puțin 2 ore înainte sau după administrarea Ursofalk.

Ursofalk poate crește absorbția ciclosporinei în intestin. La pacienții cărora li se administrează tratament cu ciclosporină, concentrația plasmatică a ciclosporinei trebuie verificată periodic de către medic, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată, dacă este necesar.

În cazuri izolate, Ursofalk reduce absorbția ciprofloxacinei.

Într-un studiu clinic efectuat pe voluntari sănătoși, după administrarea concomitentă de AUDC (500mg/zi) și rosuvastatin (20mg/zi) a condus la creșterea ușoară a concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei interacțiuni în ceea ce privește alte statine.

AUDC a arătat că reduce concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curbă (ASC) a antagonistului de calciu nitrendipină la voluntari sănătoși. Se recomandă monitorizarea efectelor utilizării concomitente a nitrendipinei și AUDC. Este posibil să fie necesară creșterea dozelor de nitrendipină. A fost, de asemenea, raportată o interacțiune cu o reducere a efectului terapeutic al dapsoniei. Aceste observații, împreună cu constatările *in vitro* ar putea indica un potențial pentru AUDC pentru a induce enzimele citocromului P450 3A. Totuși, acest efect inductor nu a fost observat într-un studiu clinic de interacțiune cu budesonida, care este cunoscută ca fiind un substrat al citocromului P450 3A.

Hormonii estrogeni și medicamentele hipocolesterolemizante, cum ar fi clofibratul cresc secreția hepatică de colesterol ce poate favoriza litiaza biliară, care este un contra-efect al AUDC utilizat pentru dizolvarea calculilor biliari.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile pe animale nu au evidențiat efecte toxice asupra fertilității (vezi pct.5.3). Nu sunt disponibile date privind efectele asupra fertilității la om după utilizarea AUDC.

Datele provenite din utilizarea AUDC la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Sarcina

Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în timpul primei faze de gestație (vezi pct. 5.3). Ursofalk nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar. Femeile potențial fertile trebuie tratate numai dacă utilizează metode adecvate de contracepție: sunt recomandate măsuri contraceptive orale non-hormonale sau cu conținut scăzut de estrogen. Cu toate acestea, la pacientele care au luat Ursofalk pentru dizolvarea de calculi biliari, ar trebui utilizate măsuri contraceptive non-hormonale eficiente, deoarece contraceptivele hormonale orale pot favoriza formarea calculilor biliari.

Posibilitatea unei sarcini trebuie exclusă înaintea începerii tratamentului.

Alăptarea

Conform celor câteva cazuri documentate de utilizare în timpul alăptării, nivelul de AUDC excretat în laptele matern este foarte scăzut și, probabil nu vor apărea reacții adverse la sugarii alăptați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AUDC nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date privind frecvență:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$	Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare: $< 1/10000$, frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	

Tulburări gastro-intestinale:

În timpul studiilor clinice, au fost raportate frecvent cazuri de materii fecale moi, păstoase sau diaree în cursul tratamentului cu acid ursodeoxicolic.

Foarte rar, au fost raportate cazuri de durere abdominală în partea dreaptă superioară în cazul pacienților cu ciroze biliare primitive.

Tulburări hepatobiliare:

În timpul tratamentului cu acid ursodeoxicolic, poate apare în cazuri foarte rare calcifierea calculilor veziculei biliare.

În timpul tratamentului stadiilor avansate de ciroză biliară primitivă, în cazuri foarte rare s-a observat decompensarea cirozei hepatice, care a regresat parțial după ce tratamentul a fost întrerupt.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rar poate apare urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Diareea poate să apară în cazurile de supradozaj. În general, alte simptome ale supradozajului sunt improbabile, deoarece absorbția acidului ursodeoxicolic scade cu creșterea dozei și, de aceea, este excretat mai mult în fecale.

Nu sunt necesare măsuri specifice de contracarare, iar consecințele diareei trebuie tratate simptomatic, cu refacerea balanței hidro-electrolitice.

Informații suplimentare referitoare la anumite categorii de populație:

Tratamentul pe termen lung cu doze mari de AUDC (28-30mg/kg/zi) la pacienții cu colangită sclerozantă primară (utilizare în afara indicațiilor aprobate) a fost asociat cu frecvențe mai mari de apariție a reacțiilor adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: tratamentul vezicii biliare, preparate conținând acizi biliari, codul ATC: A05AA02

Cantități mici de acid ursodeoxicolic se găsesc în vezica biliară umană.

După administrare orală, reduce saturarea de colesterol a bilei prin inhibarea absorbției de colesterol în intestin și scăderea secreției de colesterol în vezicula biliară. Probabil, ca rezultat al dispersării colesterolului și formării cristalelor lichide, are loc o dizolvare treptată a calculilor biliari de colesterol.

În conformitate cu datele disponibile, efectul acidului ursodeoxicolic în tulburările hepatice și colestatice se pare că se datorează unui schimb relativ al acizilor biliari toxici, lipofilici, similari detergentului, cu acidul ursodeoxicolic netoxic, hidrofilic, citoprotector, ce determină îmbunătățirea capacității secretoare a hepatocitelor și procese imunoregulatorie.

Copii și adolescenți

Fibroză chistică

Sunt disponibile rapoarte clinice rezultate din experiența pe termen lung de până la 10 ani și mai mult referitoare la copii cu tulburări hepatobiliare asociate cu fibroză chistică (FC) tratați cu acid ursodeoxicolic (AUDC). Există dovezi că tratamentul cu AUDC poate reduce proliferarea ductelor biliare, poate stopa progresia deteriorării histologice și chiar ameliora modificările tisulare hepatobiliare atunci când este administrat în faza incipientă a tulburărilor hepatobiliare asociate cu fibroză chistică (FC).

Tratamentul cu AUDC trebuie început imediat după confirmarea diagnosticului de tulburări hepatobiliare asociate cu fibroză chistică (FC), în scopul de a optimiza eficacitatea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acidul ursodeoxicolic administrat pe cale orală este rapid absorbit în jejun și în porțiunea iliacă superioară prin transport pasiv și în porțiunea iliacă terminală prin transport activ. Rata absorbției este în general de 60-80%. După absorbție, acidul biliar suferă o conjugare hepatică completă cu aminoacizii glicină și taurină și apoi este excretat în vezicula biliară. Clearance-ul la primul pasaj hepatic este de până la 60%.

În funcție de doza zilnică și de boala existentă sau de condiția hepatică, cea mai mare cantitate de acid ursodeoxicolic se acumulează în vezicula biliară. În același timp, este observată o scădere relativă a altor acizi biliari mai lipofilici.

Sub influența bacteriilor intestinale, are loc o degradare parțială la acid 7-cetolitololic și acid litolic. Acidul litolic este hepatotoxic și produce distrugerea parenchimului hepatic la un număr de specii animale. La om, doar foarte mici cantități sunt absorbite, care sunt sulfatate în ficat și astfel detoxificate, înainte de a fi excretate în vezicula biliară și în final în fecale.

Timpul de înjumătățire biologic al acidului ursodeoxicolic este de 3,5-5,8 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

a) Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută pe animale nu au demonstrat nici o toxicitate.

b) Toxicitate cronică

Studiile de toxicitate subcronică la maimuțe au demonstrat efecte hepatotoxice la grupurile cărora li s-au administrat doze mari, inclusiv modificări funcționale (de exemplu modificări ale enzimelor hepatice) și modificări morfologice, cum sunt proliferarea canalului biliar, focalizare portală inflamatorie și necroză hepatocelulară. Aceste efecte toxice sunt cel mai probabil atribuibile acidului litocolic, un metabolit al acidului ursodeoxicolic, care la maimuțe – nu și la om – nu este detoxifiat. Experiența clinică confirmă că efectele hepatotoxice descrise nu au relevanță aparentă la om.

c) Potențial carcinogen și mutagen

Studiile pe termen lung efectuate la șoareci și șobolani nu au demonstrat că acidul ursodeoxicolic are potențial carcinogen.

Testele toxicologice genetice *in vitro* și *in vivo* efectuate cu acid ursodeoxicolic au fost negative. Testele cu acid ursodeoxicolic nu au demonstrat nici o dovadă a efectului mutagen.

d) Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile efectuate la șobolani, malformațiile cozii au apărut după doza de 2000 mg/kg. La iepuri, nu au fost observate efecte teratogene, deși au fost efecte embriotoxice (de la doza de 100 mg/kg). Acidul ursodeoxicolic nu a avut nici un efect asupra fertilității la șobolani și nu a afectat dezvoltarea peri- și postnatală a puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Crospovidonă tip A
Talc
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Polisorbat 80

Film

Hipromeloză
Talc
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 25 comprimate filmate.

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 25 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstrasse 5
D-79108, Freiburg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11684/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .