

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Урсогеп 250 mg твърди капсули
Ursogep 250 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 250 mg урсодеоксихолева киселина (*ursodeoxycholic acid*)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Кафяви прозрачни твърди желатинови капсули, размер 0, с розова непрозрачна капачка.
Съдържанието им е бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Урсогеп е показан за лечение на първична билиарна цироза (ПБЦ) и за разтваряне на проницаеми за рентгеновите лъчи холестеролови жлъчни камъни при пациенти със запазена функция на жлъчния мехур.

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

Няма възрастови ограничения за употребата на Урсогеп за лечение на първична билиарна цироза (ПБЦ) и за разтваряне на проницаеми за рентгеновите лъчи холестеролови жлъчни камъни.

Следната дневна доза се препоръчва за различните показания:

Лечение на първична билиарна цироза (ПБЦ)

Дозировка

Дневната доза зависи от телесното тегло и варира от 12-16 mg/kg телесно тегло урсодеоксихолева 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240327
Разрешение №	67294 / 05-12-2024
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	



Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg/kg телесно тегло)	твърди 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

Разтваряне на жлъчни камъни

Възрастни: Обичайната доза е 8–12 mg/kg/ден, която се приема вечер, напр. 750 mg дневно вечер.

Времето, необходимо за разтваряне на камъни в жлъчката, вероятно ще варира от 6 до 24 месеца в зависимост от размера и състава на камъните.

Последващи холецистограми или ултразвуково изследване могат да бъдат полезни на интервали от 6 месеца, докато камъните в жлъчката изчезнат.

Лечението трябва да продължи, докато 2 последователни холецистограми и/или ултразвукови изследвания с интервал от 4-12 седмици не успеят да покажат камъни в жлъчката. Това е така, защото тези техники не позволяват надеждна визуализация на камъни с диаметър по-малък от 2 mm. Вероятността от повторна поява на камъни в жлъчката след разтваряне чрез лечение с жлъчна киселина се оценява на до 50% на 5 години. Ефективността на Урсогеп при лечение на рентгеноконтрастни или частично рентгеноконтрастни камъни в жлъчката не е тествана, но обикновено се смята, че те са по-малко разтворими от радиопрозрачните камъни.

Нехолестеролните камъни представляват 10-15% от радиопрозрачните камъни и може да не се разтварят от жлъчните киселини.

Пациенти в старческа възраст

Няма доказателства, които да предполагат, че е необходима промяна в дозата за възрастни, но трябва да се вземат предвид съответните предпазни мерки.

Педиатрична популация

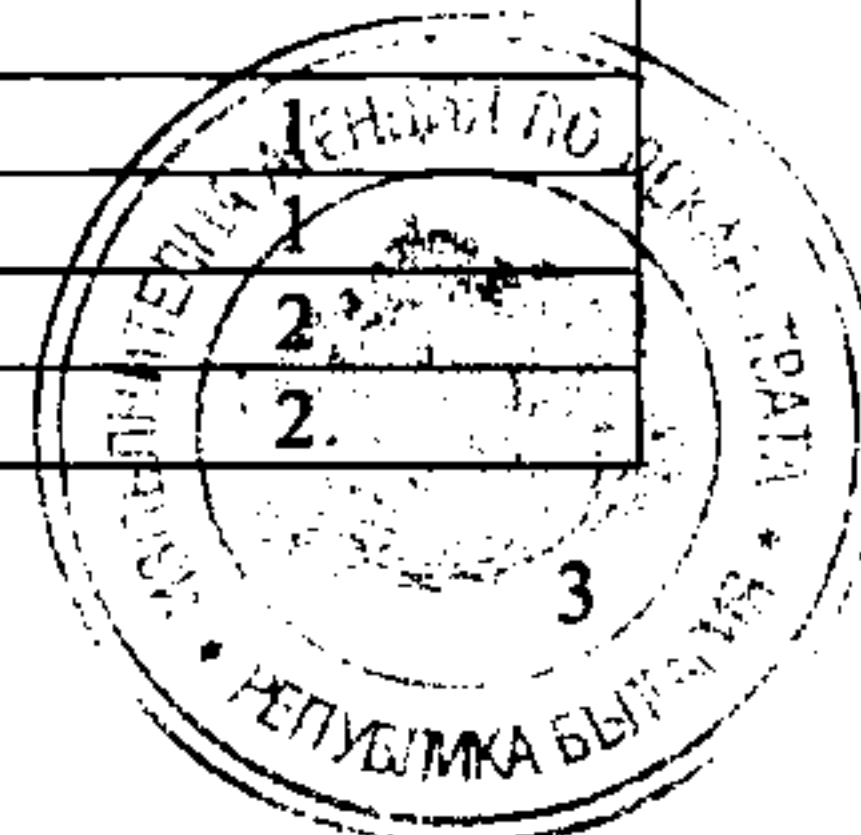
Богатите на холестерол камъни в жлъчката и ПБЦ са много редки при деца, но когато се появят, дозата трябва да бъде съобразена с телесното тегло. Няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността при тази популация.

Чернодробни заболявания в резултат на кистозна фиброза

Педиатрична популация

Чернодробни заболявания в резултат на кистозна фиброза при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години: 20 mg/kg/дневно урсодеоксихолева киселина, разделена на 2 или 3 дози, с увеличаване до 30 mg/kg/дневно, ако е необходимо.

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg/kg телесно тегло)	Урсогеп 250 mg твърди капсули		
		Сутрин	Следобед	Вечер
20-29	17-25	1	--	
30-39	19-25	1	1	
40-49	20-25	1	1	
50-59	21-25	1	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	3
>110		3	4	4

Начин на приложение

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 преглъщат капсулите, могат да бъдат използвани други налични лекарствени форми съдържащи урсодеоксихолева киселина.

4.3 Противопоказания

Употребата на Урсогеп е противопоказана в случаи на:

- свръхчувствителност към активното вещество или 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.

Когато се използва при чернодробни заболявания в резултат на кистозна фиброза при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години:

- неуспешна портоентеростомия или без възстановяване на добър жлъчен поток при деца с билиарна атрезия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Урсодеоксихолевата киселина трябва да се приема под лекарско наблюдение.

Чернодробните функционални параметри (AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP и у-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 ПБЦ, това проследяване подпомага и ранното откриване на потенциално влошаване на чернодробната функция, особено при пациенти с напреднал стадий на ПБЦ.

За лечение на пациенти с напреднала фаза на първична билиарна цироза (ПБЦ)

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

При пациенти с ПБЦ 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 в последствие 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.

За лечение на пациенти за разтваряне на холестеролови жлъчни камъни

С оглед да се прецени терапевтичният 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 лежащо положение (под ултразвуков контрол).

Ако жлъчният мехур не може да бъде визуализиран на рентгенови снимки или в случаи на калцирани жлъчни камъни, нарушен 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 нехормонален метод на контрацепция, тъй като хормоналните контрацептиви може да стимулират образуването на жлъчни камъни (вж. точки 4.5 и 4.6).

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 с Урсогеп 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 Урсогеп.

Урсогеп 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.

В изолирани случаи Урсогеп 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 повишавани 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 Урсогеп. 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 Урсогеп 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 Урсогеп 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 Урсогеп 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 Урсогеп 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

Урсогеп няма никакъв или има пренебрежим ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции се базира на следната класификация на честота им:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

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 ПБЦ.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: калцификация на жлъчни камъни; декомпенсация на чернодробна цироза (по време на лечението на напреднали стадии на ПБЦ), 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 (ИАЛ):

ул. „Дамян Груев“ № 8

гр. София 1303

тел. +359 2 8903555



ел. поща: bda@bda.bg
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 абсорбция 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 жлъчката. 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 холестазата 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 урсодеоксихолева киселина се абсорбира бързо в йеунума и в горния илеум чрез пасивна дифузия и в терминалния илеум чрез активен транспорт.

Разпределение

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

След прилагане на многократни дози, концентрацията на урсодеоксихолевата киселина в жлъчката достига стабилно състояние след около 3 седмици. Общата концентрация на урсодеоксихолевата киселина никога не е по-висока от около 60% от общата концентрация на жлъчна киселина в жлъчката, дори при високи дози.

Биотрансформация

С изключение на конюгирането, урсодеоксихолевата киселина не се метаболизира. Въпреки това малко количество перорално приложена урсодеоксихолевата 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 урсодеоксихолевата киселина, 7-кето-литохолева киселина или литохолева киселина са сравнително слабо разтворими във вода, голямо количество се отделя чрез жлъчката във фекалиите. Абсорбираната урсодеоксихолевата 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 хенодеоксихолева 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 холестагичното увреждане на черния дроб може да бъде свързано с терапия с урсодеоксихолевата киселина.

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

Биологичният полуживот на урсодеоксихолевата 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 урсodeоксихолева киселина, който при маймуните (за разлика от хората) не се разгражда. Клиничният опит потвърждава, че описаните хепатотоксични ефекти нямат изявено значение при хора.

Карциногенен и мутагенен потенциал

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

Репродуктивна токсикология

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

Прежелатинизирано нишесте
Микрокристална целулоза РН 101
Колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Твърда желатинова капсула

Състав на тялото:

Карамел (E150)
Вода (14,5%)
Желатин

Състав на капачката:

Титанов диоксид (E171)
Синьо патентовано V (E131)
Азорубин (E122)
Вода (14,5%)
Желатин

6.2. Несъвместимости

Непроложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Да се съхранява далеч от деца.



6.5. Вид и съдържание на опаковката

Капсулите са опаковани в непрозрачни PVC/PE/PVDC-Al блистери.
10 твърди капсули в блистер.

Видове опаковки:
50 твърди капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
ул. „Околовръстен път“ № 36
гр. София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2024

