

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ursogrix 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține acid ursodeoxicolic 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule de culoare albă, de mărime 0, dimensiuni 21,7 mm x 7,64 mm. Conținutul - pulbere albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Dizolvarea calculilor biliari de colesterol la pacienți:
 - având unul sau mai mulți calculi biliari radiotransparenți (radio-negativi), de preferință cu diametrul de cel mult 2 cm, într-o vezică biliară care funcționează corect;
 - care refuză intervenția chirurgicală sau la care intervențiile chirurgicale nu sunt indicate ;
 - la care s-a demonstrat suprasaturarea cu colesterol prin testarea chimică de bilă obținută prin drenajul duodenal.
- Ca medicament adjuvant înainte și după tratarea calculilor cu unde de șoc (litotripsie).
- Colangita biliară primară (CBP, cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primară).

Copii și adolescenți

Tulburări hepatobiliare ca urmare a fibrozei chistice la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dizolvarea calculilor biliari (monoterapie sau în asociere cu litotripsie).

Doza zilnică recomandată de acid ursodeoxicolic este de 8-10 mg / kg corp, echivalent cu 2-4 capsule, care trebuie luate cu o masă după cum urmează:

- la o doză zilnică de 2 capsule: ambele capsule la masa de seară;
- la o doză zilnică de 3 capsule: 1 dimineața și 2 seara;
- la o doză zilnică de 4 capsule: 2 dimineața și 2 seara.

SAU

luați o doză zilnică de 2-4 capsule seara înainte de culcare.

Durata procesului de dizolvare cu acest medicament este de la 6 luni la 2 ani, în funcție de mărimea inițială a calculilor. Pentru o evaluare adecvată a rezultatului terapeutic, este necesar să se stabilească cu exactitate dimensiunea calculilor existenți la începutul tratamentului și ulterior aceștia să se monitorizeze în mod regulat, de exemplu, la fiecare 3-4 luni, prin noi radiografii și / sau ecografii.

La pacienții ale căror pietre nu au scăzut ca mărime după 6 luni de tratament la doza indicată, se recomandă determinarea indicelui litogenic biliar prin drenajul duodenal. Dacă bila are un indice >1,0, este puțin probabil să se obțină un rezultat favorabil și este mai bine să se ia în considerare o altă formă de tratament pentru calculi biliari. Tratamentul trebuie continuat timp de 3 până la 4 luni după ce monitorizarea prin ecografie a confirmat dizolvarea completă a calculilor biliari.

Întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului timp de 3-4 săptămâni duce la revenirea suprasaturației biliare și prelungește durata generală a terapiei. Întreruperea tratamentului după dizolvarea calculilor biliari poate fi urmată de o recidivă.

Tratament în colangita biliară primară (CBP).

Stadiile I-III

Doza zilnică de acid ursodeoxicolic depinde de greutatea corporală și variază între 12-16 mg / kg corp (3-7 capsule).

În primele 3 luni de tratament, acest medicament trebuie administrat în doze divizate pe parcursul zilei. Dacă funcția hepatică se îmbunătățește, doza zilnică totală poate fi luată o dată pe zi seara.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg/kg corp)	Capsule			
		Primele 3 luni			Ulterior
		Dimineața	Prânz	Seara	Seara (o dată pe zi)
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
Mai mare de 110		2	2	3	7

Stadiul IV

În combinație cu concentrații crescute de bilirubină în ser (> 40 µg / L; bilirubina conjugată), trebuie administrată inițial doar jumătate din doza normală (acid ursodeoxicolic 6-8 mg/kg/zi, echivalent cu aproximativ 2-3 capsule) (a se vedea doza pentru Stadiile I-III).

Ulterior, funcția hepatică trebuie monitorizată corespunzător timp de câteva săptămâni (o dată la 2 săptămâni timp de 6 săptămâni). Dacă nu există nicio tulburare a funcției hepatice (AP, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubină) și dacă nu apare nicio creștere a pruritului, doza poate fi crescută în continuare până la doza obișnuită. Cu toate acestea, funcția hepatică trebuie din nou monitorizată îndeaproape timp de câteva săptămâni. Încă o dată, dacă nu există o tulburare a funcției hepatice, pacientul poate fi menținut la doza normală pe termen lung.

Pacienților cu colangită biliară primară (stadiul IV) care nu prezintă creșterea nivelului seric de bilirubină li se poate administra doza normală de la începutul tratamentului (vezi dozele pentru Stadiile I-III).

Cu toate acestea, monitorizarea atentă a funcției hepatice așa cum este descrisă mai sus, este de asemenea necesară și în astfel de cazuri; tratamentul CBP va trebui să fie evaluat în mod regulat pe baza parametrilor hepatici (de laborator) și a concluziilor clinice.

Utilizarea acestui medicament în tratamentul CBP nu este limitată ca durată de timp.

Copii și adolescenți

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

20 mg / kg / zi de acid ursodeoxicolic în 2 până la 3 doze divizate, cu o creștere până la 30 mg / kg / zi, dacă este necesar.

Greutate corporală (kg)	Doză zilnică (mg/kg greutate corporală)	Ursogrix 250 mg capsule		
		Dimineața	Prânz	Seara
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

Metodă de administrare

Pentru administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi cu puțin lichid. Medicamentul trebuie utilizat regulat.

Pentru pacienții cu o greutate mai mică de 47 kg sau pacienții care nu pot înghiți Ursogrix, sunt disponibile alte formule farmaceutice cu acid ursodeoxicolic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, acizii biliari sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- inflamație acută a vezicii biliare sau a tractului biliar;
- ocluzia tractului biliar (ocluzia canalului biliar comun sau a unui canal cistic);
- colici biliare repetate;
- calculi biliari radio-opaci calcificați;
- contractilitate afectată a vezicii biliare.

Copii și adolescenți

- portoenterostomie nereușită sau lipsa recuperării fluxului biliar normal la copii cu atrezie biliară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidul ursodeoxicolic trebuie utilizat sub supraveghere medicală.

În primele 3 luni de tratament, parametrii funcției hepatice AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP și γ GT trebuie monitorizați de către medic la fiecare 4 săptămâni și ulterior la fiecare 3 luni. Pe lângă faptul că permite diferențierea dintre pacienții responsivi și cei neresponsivi tratați pentru CBP, această monitorizare permite de asemenea și detectarea timpurie a deteriorării potențiale a funcției hepatice, în special la pacienții cu CBP avansată.

Când este utilizat pentru dizolvarea calculilor biliari

Pentru a evalua progresia terapeutică a dizolvării calculilor biliari și pentru a detecta prompt orice calcifiere a calculilor biliari, vezica biliară trebuie vizualizată (colecistografie orală) la 6-10 luni de la începerea tratamentului, în funcție de mărimea calculului, cu evaluarea ocluziilor în poziția în picioare și poziția supină (prin control ecografic).

Dacă vezica biliară nu poate fi vizualizată prin imagistică cu raze X sau în cazuri de calculi biliari calcificați, contractilitate deteriorată a vezicii biliare sau episoade frecvente de colici biliare, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

Pacientele care iau acest medicament pentru a dizolva calculii biliari trebuie să utilizeze un contraceptiv non-hormonal eficient, deoarece contraceptivele hormonale pot favoriza formarea de calculi biliari (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Când este utilizat pentru a trata pacienții cu CBP avansat

În cazuri foarte rare, s-a observat decompensarea cirozei hepatice, care a regresat parțial la întreruperea tratamentului.

La pacienții cu CBP, simptomele clinice se pot agrava în cazuri rare la începutul tratamentului, de ex. pruritului poate crește. În acest caz, doza acestui medicament poate fi redusă la o capsulă de 250 mg pe zi și ulterior trebuie crescută treptat până la doza recomandată, așa cum este descris la pct. 4.2.

Dacă apare diareea, doza trebuie redusă iar în caz de diaree persistentă, tratamentul trebuie întrerupt.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament nu trebuie utilizat concomitent cu colestiramină, colestipol sau antiacide care conțin hidroxid de aluminiu și / sau smectită (oxid de aluminiu), deoarece aceste substanțe se pot lega de Ursogrix la nivelul intestinelor, reducându-i astfel absorbția și eficacitatea. Dacă este necesară utilizarea unui astfel de medicament, acesta trebuie luat cu cel puțin 2 ore înainte sau după Ursogrix.

Acest medicament poate afecta absorbția ciclosporinei din intestin. Prin urmare, la pacienții tratați cu ciclosporină, concentrațiile din sânge ale acesteia din urmă trebuie monitorizate de către medic și, dacă este necesar, doza de ciclosporină ajustată.

Din cauza efectului acidului ursodeoxicolic asupra secreției de acizi biliari există posibilitatea teoretică ca absorbția altor substanțe lipofile să fie afectată.

În cazuri izolate, Ursogrix poate reduce absorbția ciprofloxacinei.

Într-un studiu clinic efectuat cu voluntari sănătoși, utilizarea concomitentă a acestui medicament (500 mg / zi) și rosuvastatină (20 mg / zi) au dus la concentrații plasmatice ușor crescute de rosuvastatină. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei interacțiuni în ceea ce privește alte statine.

Acest medicament reduce concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a antagonistului de calciu nitrendipină la voluntarii sănătoși. Se recomandă monitorizarea atentă a rezultatului utilizării concomitente de nitrendipină și Ursogrix. Poate fi necesară creșterea dozei de nitrendipină. De asemenea, a fost raportată o interacțiune cu dapsona, cu o reducere a efectului terapeutic. Aceste observații, împreună cu datele in vitro, ar putea indica faptul că Ursogrix poate induce enzima citocrom P450 3A. Cu toate acestea, într-un studiu de

interacțiune bine conceput cu budesonida- un substrat cunoscut al citocromului P450 3A, nu a fost observată inducția.

Estrogenii și agenții de scădere a colesterolului din sânge, cum este clofibratul, cresc secreția hepatică de colesterol și prin aceasta pot stimula formarea de calculi biliari; acest efect este contraproductiv în utilizarea acestui medicament pentru dizolvarea calculilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există decât date limitate despre utilizarea Ursogrix la gravide. Studiile pe animale au arătat toxicitate asupra reproducerii în faza timpurie a gestației (vezi pct. 5.3). Prin urmare, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Femeile aflate în perioada fertilă

Pacientele aflate în perioada fertilă pot fi tratate cu Ursogrix numai dacă folosesc mijloace de contracepție adecvate: se recomandă contracepție non-hormonală sau contracepție orală cu o doză scăzută de estrogen. Cu toate acestea, la pacientele care utilizează acest medicament pentru a dizolva calculii biliari, trebuie utilizat un anticoncepțional non-hormonal eficient, deoarece contraceptivele hormonale orale pot promova formarea de calculi biliari (vezi pct. 4.4).

Posibilitatea unei sarcini trebuie exclusă înainte de începerea tratamentului.

Alăptarea

Conform celor câteva cazuri documentate de paciente care alăptează, cantitatea de Ursogrix excretat în laptele matern a fost foarte mică și nu sunt de așteptat reacții adverse la sugarii alăptați.

Fertilitate

Studiile pe animale nu au indicat niciun efect al acestui medicament asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date despre efectele asupra fertilității umane după tratamentul cu acest medicament.

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

Ursogrix 250 mg capsule nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea efectelor adverse se bazează pe următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($> 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($> 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: scaune păstoase sau diaree.

Foarte rare: au apărut dureri severe la nivelul abdomenului superior dreapta în timpul tratamentului pentru CBP.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: calcifierea calculilor biliari; decompensarea cirozei hepatice (în timpul tratamentului CBP în stadii avansate), care a regresat parțial la întreruperea tratamentului.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rare: 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
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

În caz de supradozaj poate apărea diareea. În general, este puțin probabilă apariția și altor simptome de supradozaj, deoarece absorbția acestui medicament scade odată cu creșterea dozei și, prin urmare, se elimină mai mult în materiile fecale.

Nu sunt necesare măsuri specifice și consecințele diareei trebuie tratate simptomatic cu restabilirea echilibrului hidri-electrolitic.

Informații suplimentare despre grupe speciale de pacienți

Utilizarea de lungă durată a unor doze mari din acest medicament (28-30 mg / kg / zi) la pacienții cu colangită sclerozantă primară (utilizare nerecomandată) a fost asociată cu o creștere a reacțiilor adverse severe.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Acizii biliari sunt cele mai importante componente ale bilei și joacă un rol în stimularea producției de bilă. Acizii biliari sunt de asemenea importanți pentru a menține colesterolul dizolvat în bilă. La indivizii sănătoși, raportul dintre concentrațiile de colesterol și acizii biliari din bilă este astfel încât colesterolul este menținut dizolvat în cea mai mare parte a zilei. Astfel, nu se pot forma calculi biliari (bila este non-litogenă). La pacienții care prezintă calculi de colesterol în vezica biliară, acest raport este modificat, iar bila este suprasaturată cu colesterolul (bila este litogenă). După un timp, acest lucru poate provoca precipitarea cristalelor de colesterol și formarea calculilor biliari. Acest medicament poate converti bila litogenă în bilă non-litogenă și, de asemenea, dizolvă treptat calculii biliari de colesterol.

Studiile privind efectul acestui medicament asupra colestazei la pacienții cu drenaj biliar afectat și asupra simptomelor clinice la pacienții cu ciroză biliară și fibroză chistică au arătat o scădere rapidă a simptomelor colestatice în sânge (măsurată de nivelurile crescute de fosfatază alcalină (AP)), gama-GT și bilirubină) și prurit, precum și scăderea oboselii la majoritatea pacienților.

Copii și adolescenți

Fibroza chistică

Din rapoartele clinice, este disponibilă experiența pe termen lung, de peste 10 ani, cu privire la acest tratament medicamentos la copii și adolescenți cu afecțiuni hepatobiliare asociate fibrozei chistice (AHFC). S-a demonstrat că tratamentul cu acest medicament poate reduce proliferarea și opri progresia daunelor histologice asupra canalului biliar, și chiar inversa modificările hepatobiliare, atunci când este administrat în stadiul incipient al AHFC. Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat imediat ce se pune diagnosticul de AHFC, pentru a optimiza efectul tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Aproximativ 60-80% din acidul ursodeoxicolic administrat pe cale orală este absorbit rapid la nivelul jejunului și ileonului superior prin difuzie pasivă și la nivelul ileonului terminal prin transport activ.

Distributie

După absorbție, acidul ursodeoxicolic trece în ficat (există un "efect de prim-pasaj" hepatic considerabil), unde este combinat cu glicină sau taurină și apoi excretat în tractul biliar. Doar o mică proporție din acidul ursodeoxicolic se regăsește în circulația sistemică și acesta este excretat renal. După administrarea repetată, concentrația de acid ursodeoxicolic din bilă atinge starea de echilibru după aproximativ 3 săptămâni: cu toate acestea, concentrația totală a acidului ursodeoxicolic nu este niciodată mai mare de aproximativ 60% din concentrația totală de acid biliar în bilă, chiar și la administrarea de doze mari.

Biotransformare și eliminare

Cu excepția combinării, acidul ursodeoxicolic nu este metabolizat. Cu toate acestea, o cantitate mică de acid ursodeoxicolic administrat oral prezintă o conversie bacteriană în acid 7-keto-litocolic sau acid litocolic după fiecare circulație enterohepatică, în timp ce are loc și deconjugarea bacteriană în duoden.

Deoarece acidul ursodeoxicolic, acidul 7-keto-litocolic și acidul litocolic sunt relativ slab solubili în apă, o cantitate mare este excretată prin bilă în materiile fecale. Acidul ursodeoxicolic absorbit este reconjugat de ficat; 80% din acidul litocolic produs în duoden este excretat în materiile fecale, dar restul de 20% este sulfatat în urma absorbției de către ficat în produși de litocolil insolubili, care sunt apoi excretați prin bilă și materii fecale. Acidul 7-keto-litocolic absorbit este redus la acidul chenodeoxicolic din ficat.

Acidul litocolic poate provoca leziuni colestatice ale ficatului atunci când ficatul nu este capabil să sulfatizeze acidul litocolic. Cu toate că la unii pacienți s-a constatat o capacitate redusă de a sulfata în ficat acidul litocolic, nu există încă dovezi clinice care să sugereze că afectarea colestatică a ficatului poate fi asociată cu terapia cu acid ursodeoxicolic.

După întreruperea terapiei cu acid ursodeoxicolic, concentrația acidului ursodeoxicolic în bilă după 1 săptămână scade rapid la 5-10% din concentrația în starea de echilibru.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au arătat niciun risc special pentru oameni pe baza studiilor convenționale privind farmacologia de siguranță, toxicitatea repetată a dozei, genotoxicitatea și potențialul cancerigen.

Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută la animale nu au evidențiat nicio leziune toxică.

Toxicitate cronică

Studiile de toxicitate subcronică la maimuțe au evidențiat efecte hepatotoxice la grupurile tratate cu doze mai mari. Aceste efecte au vizat atât modificări funcționale (cum sunt modificări ale enzimei hepatice), cât și modificări morfologice, cum sunt proliferarea canalului biliar, inflamația portală și necroza hepatocelulară. Aceste efecte toxice sunt cel mai probabil atribuite acidului litocolic, un metabolit al acidului ursodeoxicolic care, la maimuțe (spre deosebire de oameni), nu este degradat. Experiența clinică confirmă faptul că efectele hepatotoxice descrise nu au nici o relevanță aparentă la om.

Potențial cancerigen și mutagen

Studiile de lungă durată efectuate la șoareci și șobolani nu au arătat nicio dovadă că acidul ursodeoxicolic ar avea potențial cancerigen. Testele de toxicologie genetică in vitro și in vivo cu acid ursodeoxicolic au fost negative.

Toxicitate reproductivă

În studiile efectuate pe șobolani, au apărut malformații ale cozii la doză mare de 2000 mg / kg de acid ursodeoxicolic.

La iepuri, nu s-au constatat efecte teratogene, cu toate că s-au observat efecte embriotoxice de la doze de 100 mg / kg de greutate corporală. Acest medicament nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani și nu a avut influență asupra dezvoltării peri- și post-natală la descendenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Dioxid de siliciu (E 551)
Stearat de magneziu (E 470B)

Capsula de gelatină:

Compoziția corpului și a capacului

Dioxid de titan (E 171)
Gelatină (E 441)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele sunt ambalate în blistere din PVC / Al.
10 capsule per blister.
Cutii cu 5, 6 sau 10 blistere (50, 60 sau 100 capsule).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53, Riga, LV-1057
Letonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14349/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Septembrie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022