

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

URSOXYN, 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe, twarde, żelatynowe kapsułki o rozmiarze 0, około 21,7 mm x 7,64 mm, zawierające biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u pacjentów:
 - u których występuje jeden lub więcej kamieni żółciowych przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, o średnicy nieprzekraczającej 2 cm, z zachowaną prawidłową czynnością pęcherzyka żółciowego;
 - którzy nie wyrażają zgody na interwencję chirurgiczną lub u których postępowanie chirurgiczne jest przeciwwskazane;
 - u których występuje wzrost stężenia cholesterolu w żółci (przesycenie) potwierdzony wynikami badań laboratoryjnych przeprowadzonych na żółci uzyskanej przez drenaż dwunastnicy.
 - Leczenie wspomagające przed oraz po zabiegu rozbijania kamieni nerkowych falą uderzeniową (litotrypsja).
- Pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cholangitis/cirrhosis*, PBC).

Dzieci i młodzież

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (mukowiscydozy) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rozpuszczanie kamieni żółciowych (w połączeniu z litotrypsją lub bez).

Zalecana dawka dobową to 8-10 mg/kg masy ciała kwasu ursodeoksycholowego, co odpowiada od 2 do 4 kapsułkom przyjmowanym podczas posiłku zgodnie z poniższym schematem:

- 2 kapsułki na dobę: 2 kapsułki podczas wieczornego posiłku;
- 3 kapsułki na dobę: 1 kapsułka rano i 2 wieczorem;
- 4 kapsułki na dobę: 2 kapsułki rano i 2 wieczorem;

LUB

dobową dawkę 2-4 kapsułki przyjmować wieczorem przed snem.

Czas trwania procesu rozpuszczania złożeń z zastosowaniem tego produktu leczniczego wynosi od 6 miesięcy do 2 lat w zależności od początkowej wielkości kamieni. W celu prawidłowej oceny wyników terapeutycznych, należy na początku leczenia dokładnie ustalić wielkości istniejących kamieni a następnie monitorować ją w trakcie leczenia np. co każde 3-4 miesiące, za pomocą zdjęć rentgenowskich i (lub) ultrasonograficznych.

U pacjentów, u których rozmiar kamieni nie uległ zmniejszeniu po 6 miesiącach terapii produktem w określonej dawce, zalecane jest określenie wskaźnika wysycenia cholesterolem żółci pobranej poprzez drenaż dwunastnicy. Jeśli wskaźnik wysycenia żółci cholesterolem wynosi $>1,0$ uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia jest mało prawdopodobne i korzystniej jest rozważyć inną metodę leczenia kamieni żółciowych. Leczenie musi być kontynuowane przez 3 do 4 miesięcy po uzyskaniu potwierdzenia całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych w badaniu ultrasonograficznym.

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia na 3-4 tygodnie prowadzi do nawrotu przesylenia żółci i przedłuża całkowity czas trwania terapii. Przerwanie leczenia po rozpuszczeniu kamieni żółciowych może prowadzić do nawrotu choroby.

Leczenie pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC).

Etap I-III

Dawka dobową zależy od masy ciała i wynosi 12-16 mg/kg masy ciała kwasu ursodeoksycholowego (3-7 kapsułek).

Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, ten produkt leczniczy należy przyjmować w dawkach podzielonych w ciągu doby. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana wieczorem, raz na dobę.

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg/kg masy ciała)	Ilość kapsułek			
		Pierwsze 3 miesiące			Następnie
		Rano	Po południu	Wieczorem	Wieczorem (raz dziennie)
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
Więcej niż 110		2	2	3	7

Etap IV

W przypadku występowania zwiększonego stężenia bilirubiny w surowicy ($> 40 \mu\text{g/l}$; bilirubiny związanej), początkowo należy stosować jedynie połowę standardowej dawki (patrz etap I-III) (6-8 mg/kg/dobę kwasu ursodeoksycholowego, co odpowiada 2-3 kapsułkom).

Następnie, przez kilka kolejnych tygodni należy kontrolować parametry czynnościowe wątroby (raz na 2 tygodnie przez kolejne 6 tygodni). Jeśli nie wystąpi pogorszenie parametrów czynnościowych wątroby (AP, AlAT, AspAT, GGTP, bilirubina) i nie nasili się świąd skóry, dawkę należy zwiększyć do normalnego poziomu. Jednakże, przez następne kilka tygodni należy wciąż kontrolować parametry czynności wątroby. Jeśli nie wystąpi pogorszenie funkcji wątroby, pacjent może przyjmować standardową dawkę przez długi okres czasu.

U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby (etap IV), u których nie występuje zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy dopuszcza się stosowanie dawki standardowej od początku terapii (patrz etap I-III).

Niemniej jednak, w takich przypadkach, również należy ściśle monitorować czynność wątroby, jak opisano powyżej. W trakcie terapii pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC), należy regularnie kontrolować parametry czynności wątroby za pomocą badań laboratoryjnych oraz objawów klinicznych.

Nie ma ograniczeń czasowych w przyjmowaniu tego produktu leczniczego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w przebiegu zwłóknienia torbielowatego w wieku od 6 do 18 lat:

20 mg/kg/dobę kwasu ursodeoksycholowego w 2 do 3 podzielonych dawkach, jeśli konieczne dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg/dobę.

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg/kg masy ciała)	Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde		
		Rano	Po południu	Wieczorem
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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości popijając niewielką ilością płynu. Produkt leczniczy należy przyjmować regularnie.

Dla pacjentów o masie ciała poniżej 47 kg lub pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć produktu Ursoxyn, dostępne są inne produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych;
- niedrożność dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego);
- częste epizody kolki żółciowej;
- zwapniałe kamienie żółciowe nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich;
- zaburzenia kurczliwości pęcherzyka żółciowego.

Dzieci i młodzież

- nieudana portoenterostomia lub brak uzyskania poprawy w przepływie żółci u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwas ursodeoksycholowy należy stosować pod nadzorem lekarza.

Należy kontrolować parametry czynności wątroby – AspAT (SGOT), AlAT (SGPT), AP i GGTP co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnej żółciowej marskości wątroby, monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie potencjalnego pogorszenia czynności wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną pierwotną żółciową marskością wątroby.

W przypadku stosowania produktu w celu rozpuszczania kamieni żółciowych:

W celu oceny postępu rozpuszczania kamieni żółciowych i wczesnego wykrycia zwapnień w obrębie złożeń żółciowych, należy wykonać badanie obrazowe pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) w ciągu 6-10 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złożeń. Badanie przeglądowe oraz z zastosowaniem kontrastu, należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

Jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złożeń, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego.

U pacjentek przyjmujących ten produkt leczniczy w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych, należy stosować skuteczne, niehormonalne metody zapobiegania ciąży, ponieważ hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać tworzenie się kamieni żółciowych (patrz punkt 4.5 i 4.6).

W przypadku stosowania produktu w leczeniu zaawansowanej pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC)

W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano dekompensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia.

U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby (PBC), w rzadkich przypadkach objawy takie jak np. świąd skóry, mogą ulec nasileniu na początku terapii. W takiej sytuacji dawka tego produktu leczniczego powinna zostać zmniejszona do jednej kapsułki 250 mg raz na dobę a następnie sukcesywnie zwiększana do dawki zalecanej, jak opisano w punkcie 4.2.

W razie wystąpienia biegunki dawkę należy zmniejszyć, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tego produktu leczniczego nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, kolestypolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) smektyt (tlenek glinu). Wymienione substancje wiążą produkt leczniczy Ursoxyn w jelicie i zmniejszają jego wchłanianie i skuteczność. Jeśli stosowanie produktu zawierającego jedną z wymienionych substancji jest konieczne, należy go przyjmować, co najmniej dwie godziny przed lub po zastosowaniu produktu leczniczego Ursoxyn.

Ten produkt leczniczy może mieć wpływ na wchłanianie cyklosporyny z jelita. Z tego względu, u pacjentów leczonych cyklosporyną lekarz musi kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności skorygować dawkę cyklosporyny.

Ze względu na wpływ kwasu ursodeoksycholowego na wydzielanie kwasów żółciowych teoretycznie istnieje możliwość, że może to wpływać na wchłanianie innych substancji lipofilnych.

W pojedynczych przypadkach, Ursoxyn może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

Badania kliniczne u zdrowych ochotników dotyczące jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego (500 mg na dobę) i rozuwastatyny (20 mg na dobę) wykazały nieznacznie podwyższony poziom rozuwastatyny w osoczu. Znaczenie kliniczne tej interakcji również w odniesieniu do innych statyn jest nieznane.

U zdrowych ochotników wykazano, że ten produkt leczniczy zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) antagonisty wapnia - nitrendypiny. Zalecane jest dokładne monitorowanie wyników jednoczesnego stosowania nitrendypiny i produktu leczniczego Ursoxyn. Może być konieczne zwiększenie dawki nitrendypiny. Zgłaszano także interakcje z dapsonem, polegającą na zmniejszeniu jego efektu terapeutycznego. Powyższe obserwacje, wraz z wynikami badań *in vitro*, mogłyby wskazywać, że produkt leczniczy Ursoxyn może indukować enzymy cytochromu P 450 3A. Jednakże, nie zaobserwowano indukcji w dobrze zaprojektowanym badaniu interakcji z budezonidem, który jest znanym substratem cytochromu P450 3A.

Hormony estrogenowe oraz leki obniżające poziom cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat, nasilają wydzielanie cholesterolu w wątrobie i w efekcie mogą stymulować powstawanie kamieni żółciowych, co jest działaniem przeciwnym do działania produktu leczniczego Ursoxyn stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostatecznych danych na temat stosowania produktu leczniczego Ursoxyn u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). W związku z tym, tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie ciąży bez wyraźnej konieczności.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować produkt leczniczy Ursoxyn tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznej antykoncepcji: metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących ten produkt leczniczy w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalnej antykoncepcji, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać tworzenie się kamieni żółciowych (patrz punkt 4.4.).
Przed rozpoczęciem terapii należy wykluczyć ciążę.

Karmienie piersią

W kilku udokumentowanych przypadkach wykazano, że w mleku kobiet karmiących piersią poziom produktu leczniczego Ursoxyn jest bardzo niski i nie należy się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu tego produktu leczniczego na płodność (patrz punkt 5.3). Nie są dostępne dane dotyczące wpływu tego produktu leczniczego na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ursoxyn, 250 mg, kapsułki twarde nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określa się według następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$

do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: jasny stolec lub biegunka.

Bardzo rzadko: podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC) występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwapnienie kamieni żółciowych, dekompensacja marskości wątroby (w trakcie leczenia zaawansowanego stadium pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC)), które częściowo ustępowały po zaprzestaniu terapii.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: pokrzywka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić biegunka. Przeważnie, inne objawy przedawkowania są mało prawdopodobne, ponieważ zwiększenie dawki powoduje pogorszenie wchłaniania tego produktu leczniczego, a tym samym zwiększenie jego ilości wydalanej z kałem.

Nie jest konieczne żadne specyficzne postępowanie, a następstwa biegunki należy leczyć objawowo, uzupełniając płyny i elektrolity.

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami tego produktu leczniczego (28-30 mg/kg/dobę) u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (wskazanie niezarejestrowane) wiązało się z częstszym występowaniem ciężkich działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych, kwasy żółciowe i ich pochodne, kod ATC: A05AA02.

Kwasy żółciowe są najważniejszym składnikiem żółci i odgrywają rolę w pobudzaniu jej produkcji. Kwasy żółciowe, pełnią również ważną rolę w utrzymaniu cholesterolu w żółci w postaci rozpuszczonej. U zdrowych osób przez większość doby, stosunek stężeń cholesterolu i kwasów żółciowych w żółci zapewnia utrzymanie cholesterolu w żółci w postaci rozpuszczonej. W ten sposób, nie dochodzi do tworzenia się kamieni żółciowych (żółć jest nie-litologeniczna). U pacjentów, u których

występują kamienie cholesterolowe w pęcherzyku żółciowym, wskaźnik ten jest zaburzony i żółć jest wysycona cholesterolem (żółć jest litologiczna). Z biegiem czasu, może to doprowadzić do wytrącenia się kryształków cholesterolu i formowania kamieni żółciowych. Ten produkt leczniczy przekształca żółć litologiczną w żółć nie-litologiczną, a także stopniowo rozpuszcza kamienie żółciowe.

Badania nad wpływem tego produktu leczniczego na zastój żółci u pacjentów z zaburzeniami drenażu dróg żółciowych, u pacjentów z klinicznymi objawami żółciowej marskości wątroby lub zwłóknieniem torbielowatym, wykazały gwałtowny spadek objawów cholestazy we krwi (mierzalny po przez wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej (AP), gamma-GT i bilirubiny) i świądu skóry, jak również zmniejszenie uczucia zmęczenia u większości pacjentów.

Dzieci i młodzież

Zwłóknienie torbielowe (mukowiscydoza)

Dostępne są raporty kliniczne z długoletniego doświadczenia (10 lat i dłużej), stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (CFAHD, ang. *Cystic Fibrosis Associated Hepatobiliary Disorders*). Udowodniono, że leczenie tym produktem leczniczym, może zmniejszać proliferacje w obrębie przewodu żółciowego, zatrzymując progresję uszkodzenia tkanek, a nawet powodować odwrócenie zmian w obrębie wątroby i dróg żółciowych, o ile leczenie rozpoczęto we wczesnej fazie CFAHD. W celu zoptymalizowania skuteczności terapii, podawanie tego produktu leczniczego należy rozpocząć niezwłocznie po zdiagnozowaniu CFAHD.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, około 60-80% dawki kwasu ursodeoksycholowego jest szybko wchłaniane w jelicie czczym i górnym odcinku jelita krętego w wyniku dyfuzji oraz w dystalnym odcinku jelita krętego, w wyniku transportu aktywnego.

Dystrybucja

Po absorpcji, kwas ursodeoksycholowy trafia do wątroby, gdzie podlega znacznemu efektowi „pierwszego przejścia” i jest sprzęgany z glicyną lub tauryną, a następnie wydzielany do dróg żółciowych. Tylko niewielka ilość kwasu ursodeoksycholowego znajduje się w krążeniu ogólnym i jest wydalana przez nerki.

Po wielokrotnym podawaniu kwasu ursodeoksycholowego, jego stężenie w żółci osiąga stan stacjonarny po 3 tygodniach: jednakże, nawet w przypadku przyjmowania wysokich dawek, całkowite stężenie kwasu ursodeoksycholowego nigdy nie przekroczyło 60% całkowitego stężenia kwasów żółciowych w żółci.

Metabolizm i eliminacja

Z wyjątkiem sprzęgania kwas ursodeoksycholowy nie jest metabolizowany. Niemniej jednak, niewielka ilość przyjętego doustnie kwasu ursodeoksycholowego jest przekształcana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-keto-litocholowego lub kwasu litocholowego w każdym kolejnym cyklu krążenia wątrobowo-jelitowego oraz w dwunastnicy.

Kwas ursodeoksycholowy, kwas 7-keto-litocholowy i kwas litocholowy są stosunkowo słabo rozpuszczalne w wodzie, dlatego są wydalane głównie z żółcią w kale. Wchłonięty kwas ursodeoksycholowy ulega ponownemu sprzęganiu w wątrobie; 80 % kwasu litocholowego wytworzonego w dwunastnicy jest wydalane z kałem, a pozostałe 20%, po wchłonięciu przez wątrobę, ulega sprzęganiu z kwasem siarkowym do nierozpuszczalnych metabolitów litocholowych, które są następnie wydalane wraz z żółcią w kale. Wchłonięty kwas 7-keto-litocholowy jest redukowany do kwasu chenodeoksycholowego w wątrobie.

Kwas litocholowy może powodować cholestatyczne uszkodzenie wątroby, jeśli wątroba nie jest w stanie sprzęgać kwasu litocholowego z kwasem siarkowym. Mimo tego, że u niektórych pacjentów stwierdzono zmniejszoną zdolność do sprzęgania kwasu litocholowego z kwasem siarkowym w wątrobie, nie ma klinicznie istotnych dowodów na to, że uszkodzenie wątroby jest związane z terapią kwasem ursodeoksycholowym.

Po przerwaniu leczenia kwasem ursodeoksycholowym, po 1 tygodniu, stężenie tego kwasu w żółci gwałtownie spada do 5-10% jego stężenia w stanie stacjonarnym.

Biologiczny okres półtrwania kwasu ursodeoksycholowego wynosi około 3,5-5,8 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości brak danych nieklinicznych wykazujących szczególne zagrożenie dla ludzi.

Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej u zwierząt nie wykazały działania toksycznego.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej, przeprowadzone na małpach, przy użyciu dużych dawek, wykazały działanie hepatotoksyczne. Działanie to dotyczyło zarówno zmian czynnościowych (takich jak zmiany enzymów wątrobowych), jak i zmian morfologicznych, takich jak proliferacja przewodu żółciowego, ogniskowe zapalenie wrotne i martwica komórek wątrobowych. Działanie toksyczne jest najprawdopodobniej związane z obecnością kwasu lithocholowego, metabolitu kwasu ursodeoksycholowego, który u małp (w przeciwieństwie do ludzi) nie ulega detoksykacji. Doświadczenie kliniczne potwierdza, że opisane działanie hepatotoksyczne nie występuje u ludzi.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Badania długoterminowe, przeprowadzone na myszach i szczurach, nie wykazały rakotwórczego działania kwasu ursodeoksycholowego. Testy toksykologii genetycznej *in vitro* i *in vivo* z kwasem ursodeoksycholowym dały wynik ujemny.

Wpływ na rozrodczość

W badaniach na szczurach, po zastosowaniu wysokiej dawki 2 000 mg/kg kwasu ursodeoksycholowego zaobserwowano wady w budowie ogona. W badaniach na królikach, nie obserwowano toksycznego działania na płód, jednak wykazano efekt embriotoksyczny w dawce od 100 mg/kg masy ciała i większych. Ten produkt leczniczy nie wywierał wpływu na płodność szczurów i nie upośledzał rozwoju w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNA

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana

Krzemu dwutlenek

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna (E 441)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są pakowane w blistry z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
10 kapsułek w blisterze. W pudełku tekturowym znajduje się 5, 6 lub 10 blisterów (50, 60 lub 100 kapsułek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 23920

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2021