

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROURSAN, 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego (*Acidum ursodeoxycholicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda, 250 mg

Biała, twarda kapsułka żelatynowa zawierająca biały granulat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Pierwotne zapalenie dróg żółciowych u pacjentów bez zdekompensowanej marskości wątroby
- Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci.
- Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych

Dawką zalecaną w rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych u dorosłych jest 2-5 kapsułek na dobę, w zależności od masy ciała (10 mg/kg mc. na dobę). Całą dawkę należy podawać jednorazowo wieczorem, przed snem.

Masa ciała	Kwas ursodeoksycholowy Dawka dobową	Liczba kapsułek
Do 60 kg	500 mg	2
Do 80 kg	750 mg	3
Do 100 kg	1000 mg	4
Powyżej 100 kg	1250 mg	5

Długość leczenia oraz jego skuteczność zależą od wielkości kamieni żółciowych. Trwa ono od pół roku do dwóch lat. Leczenie należy przerwać, jeśli kamienie nie ulegną zmniejszeniu w ciągu roku. Należy przeprowadzać badania aktywności aminotransferaz w surowicy krwi w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia, w czterotygodniowych odstępach. Jeśli wyniki nie są zgodne z normą, zaleca

się zmniejszenie dawki produktu Proursan. Stan rozpuszczania kamieni powinien być monitorowany ultrasonograficznie w odstępach sześciomiesięcznych. Po rozpuszczeniu kamieni zaleca się kontynuowanie leczenia przez 3 miesiące w celu całkowitego rozpuszczenia złogów.

Leczenie zapalenia błony śluzowej spowodowanego zarzucaniem żółci

W zapaleniu błony śluzowej, spowodowanym zarzucaniem żółci, zaleca się stosowanie jednej kapsułki na dobę (250 mg), podawanej wieczorem przed snem. Długość leczenia w tym wskazaniu wynosi 10-14 dni.

Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii

W leczeniu chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii, zalecane jest następujące dawkowanie:

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg/kg mc.)	liczba kapsułek			
		Pierwsze 3 miesiące			<u>Późniejsza terapia</u>
		rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 x na dobę)
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
Ponad 110		2	2	3	7

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych

W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc. Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, produkt Proursan należy przyjmować trzy razy na dobę w dawkach podzielonych. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej produktu Proursan, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (zwiększając dawkę co tydzień o jedną kapsułkę), aż do uzyskania zalecanej dawki.

Dzieci i młodzież

U dzieci powyżej 2 lat dawkę ustala się indywidualnie. Zalecana dawka wynosi 10-20 mg/kg masy ciała na dobę.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z mukowiscydozą: 20 mg/kg mc. na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. na dobę.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Proursan nie należy stosować u pacjentów z:

- ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych
- niedrożnością dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego)
- częstymi epizodami kolki żółciowej
- zwapniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w promieniach rentgenowskich
- osłabioną kurczliwość pęcherzyka żółciowego
- nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- po nieudanym zabiegu portoenterostomii lub braku uzyskania poprawy w przepływie żółci

u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Proursan należy stosować pod nadzorem lekarza.

Parametry czynności wątroby - AspAT (GOT), AlAT(GTP) i γ -GT należy kontrolować 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 to monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną pierwotną żółciową marskością wątroby.

W przypadku stosowania produktu Proursan do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych: Z myślą o ocenie skuteczności leczenia i wczesnym wykryciu zwapnień w obrębie złogów żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złogów. Zdjęcia (przeładowe i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

Produktu Proursan nie należy stosować, jeśli: pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złogów, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa.

Stosowanie w leczeniu zaawansowanej pierwotnej żółciowej marskości wątroby:

Bardzo rzadko obserwowano dekompensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia.

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

Produktu Proursan nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, kolestypolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) inne związki glinu (tlenek glinu). Wymienione substancje wiążą kwas ursodeoksycholowy w jelicie i uniemożliwiają jego wchłanianie, co powoduje, że leczenie jest nieskuteczne. Jeśli stosowanie produktu zawierającego jedną z wymienionych substancji jest konieczne, Proursan należy przyjmować dwie godziny przed lub dwie godziny po zastosowaniu tego produktu.

Proursan może nasilać wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów leczonych cyklosporyną należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności skorygować dawkę cyklosporyny.

W pojedynczych przypadkach, Proursan może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny. Wykazano, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) antagonisty wapnia - nitrendypiny. Donoszono także o interakcji ze zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu. Powyższe obserwacje, wraz z wynikami badań *in vitro* mogłyby wskazywać, że kwas ursodeoksycholowy może indukować enzymy cytochromu P450 3A. Jednak kontrolowane badania kliniczne wykazały, że kwas ursodeoksycholowy nie wywołuje istotnego efektu indukującego enzymy cytochromu P450 3A.

Hormony estrogenowe oraz leki obniżające poziom cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat mogą nasilać kamicę żółciową, co jest działaniem przeciwnym do działania kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest dostatecznych danych na temat stosowania kwasu ursodeoksycholowego, szczególnie podczas pierwszego trymestru ciąży. Badania na zwierzętach wykazały ryzyko uszkodzenia płodu

w trakcie stosowania produktu we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Produktu Prousan nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących Prousan w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową.

Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych na temat przechodzenia kwasu ursodeoksycholowego do mleka matki.

Dlatego też, produktu Prousan nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeżeli leczenie produktem Prousan jest konieczne, należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu produktu 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit:

W badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W trakcie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych.

W trakcie leczenia ciężkiej pierwotnej marskości żółciowej wątroby obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko może wystąpić 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 181 C, PL 02-222 Warszawa, Tel. +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić biegunka. Przedawkowanie produktu jest mało prawdopodobne, ponieważ zwiększenie dawki powoduje pogorszenie wchłaniania kwasu ursodeoksycholowego, a tym samym zwiększenie jego ilości wydalanej z kałem.

W przypadku wystąpienia biegunki nie jest konieczne żadne szczególne postępowanie, a następstwa biegunki można leczyć objawowo, uzupełniając płyny i elektrolity.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zawierające kwasy żółciowe. Kod ATC: A05AA02

Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci.

Po doustnym podaniu kwasu ursodeoksycholowego wysycenie żółci cholesterolem zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Złogi cholesterolowe stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów.

W świetle najnowszej wiedzy działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

Dzieci i młodzież

Mukowiscydoza

Na podstawie raportów z badań klinicznych dostępne są wyniki wieloletnich obserwacji (10 lat i dłuższe), dotyczące leczenia UDCA u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych, związanymi z mukowiscydozą. Istnieją dowody, że leczenie UDCA może powodować zmniejszenie proliferacji przewodu żółciowego, zatrzymanie progresji histologicznego uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych, a nawet wpływać na odwrócenie zmian w przypadku podania we wczesnym stadium CFAHD. Leczenie UDCA należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, związanych z mukowiscydozą, w celu optymalizacji skuteczności leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, kwas ursodeoksycholowy jest szybko wchłaniany w jelicie czczym i górnym odcinku jelita krętego w wyniku transportu biernego oraz w dystalnym odcinku jelita krętego w wyniku transportu czynnego. Wchłonięciu ulega 60-80% podanej dawki. Wchłonięty kwas ursodeoksycholowy jest niemal w całości sprzęgany w wątrobie z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie wydzielany do żółci. Około 60% kwasu ursodeoksycholowego jest metabolizowane w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę.

W zależności od dawki dobowej, zaburzeń czynności oraz kondycji wątroby obserwuje się zwiększenie gromadzenia (kumulacji) hydrofilnego kwasu ursodeoksycholowego w żółci oraz jednocześnie względne zmniejszenie ilości innych bardziej lipofilnych kwasów żółciowych.

Część kwasu ursodeoksycholowego jest rozkładana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-ketolitocholowego i kwasu litocholowego. Kwas litocholowy działa hepatotoksycznie i powoduje uszkodzenie miąższu wątroby u zwierząt wielu gatunków. U ludzi wchłaniana jest bardzo mała ilość kwasu litocholowego. Po wchłonięciu, jest on przekształcany w formę nieczynną w wątrobie poprzez połączenie z jonami siarczkowymi, a następnie wydzielany do żółci i ostatecznie wydalany z kałem.

Okres biologicznego półtrwania kwasu ursodeoksycholowego wynosi 3,5 -5,8 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania toksycznego. W badaniach przewlekłych, przeprowadzonych na małpach, zaobserwowano hepatotoksyczny wpływ dużych dawek kwasu ursodeoksycholowego, wyrażający się zmianami czynnościowymi (w tym zmiany aktywności enzymów wątrobowych) i morfologicznymi, takimi jak proliferacja przewodów żółciowych, ogniskowe zapalenie wrotne i martwica komórek wątrobowych. Działanie toksyczne jest najprawdopodobniej związane z obecnością kwasu lithocholowego, metabolitu kwasu ursodeoksycholowego, który u małp nie ulega detoksykacji, w przeciwieństwie do organizmu ludzkiego.

Badania z długim okresem obserwacji, przeprowadzone na myszach i szczurach nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie kwasu ursodeoksycholowego.

Wyniki badań genotoksyczności kwasu ursodeoksycholowego prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* były ujemne.

W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono, aby kwas ursodeoksycholowy wywierał działanie mutagenne.

Wpływ na rozrodczość i rozwój pourodzeniowy

Nieprawidłowości dotyczące budowy ogona u szczurów obserwowano jedynie po zastosowaniu dawki 2000 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała. W badaniach na królikach, nie obserwowano toksycznego działania na płód, jednak wykazano efekt embriotoksyczny (dawka 100 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała). Kwas ursodeoksycholowy nie wywierał wpływu na płodność szczurów i nie upośledzał rozwoju w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Skrobia kukurydziana żelowana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10 szt. - 1 blister po 10 szt.

20 szt. - 2 blistry po 10 szt.
30 szt. - 3 blistry po 10 szt.
40 szt. - 4 blistry po 10 szt.
50 szt. - 5 blistrów po 10 szt.
60 szt. - 6 blistrów po 10 szt.
80 szt. - 8 blistrów po 10 szt.
90 szt. - 9 blistrów po 10 szt.
100 szt. - 10 blistrów po 10 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 10457

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.04.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.11.2013

10. DATA Z ATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO