

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Proursan, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera jako substancję czynną 500 mg kwasu ursodeoksycholowego. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Prawie białe, podłużne tabletki powlekane o długości 17 mm, z linią podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych w pęcherzyku żółciowym. Kamienie żółciowe muszą być przepuszczalne dla promieni rentgenowskich, a ich średnica nie powinna przekraczać 15 mm. Czynność pęcherzyka żółciowego musi być zachowana pomimo obecności kamieni żółciowych.

Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia dotyczące wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy u dzieci w wieku od 6 do 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Proursan można stosować bez względu na wiek. Lek Proursan jest odpowiedni do stosowania u pacjentów o masie ciała 47 kg i więcej. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 47 kg lub niezdolnych do połknięcia produktu leczniczego Proursan dostępne są inne jego postacie (zawiesina), zawierające kwasu ursodeoksycholowego.

W zależności od wskazań zaleca się następujące dawki dobowe:

Do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych

Okolo 10 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała, co odpowiada:

do 60 kg	1 tabletkę powlekana
61 do 80 kg	1½ tabletki powlekanej
81 do 100 kg	2 tabletki powlekane
powyżej 100 kg	2½ tabletki powlekanej

Tabletki powlekane należy przyjmować wieczorem przed snem, połykając bez rozgryzania i popijając niewielką ilością płynu.

Tabletki należy przyjmować regularnie.

Czas potrzebny do rozpuszczenia kamieni żółciowych wynosi od 6 do 24 miesięcy, w zależności od rozmiarów kamienia i jego składu. Jeżeli po 12 miesiącach kamienie żółciowe nie zmniejszyły się, nie należy kontynuować leczenia.

Skuteczność leczenia należy oceniać ultrasonograficznie lub radiologicznie co 6 miesięcy. W trakcie kolejnych wizyt należy kontrolować, czy kamienie nie uległy zwapnieniu. Jeśli kamienie uległy zwapnieniu, leczenie należy przerwać.

W leczeniu objawowym pierwotnej marskości żółciowej wątroby

Dawka dobową zależy od masy ciała i wynosi od 1½ do 3½ tabletki powlekanej (14 ± 2 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała).

Przez pierwsze 3 miesiące leczenia produkt leczniczy Proursan należy przyjmować w dawkach podzielonych na dobę. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawkę dobową można przyjmować raz na dobę, wieczorem.

Masa ciała (kg)	Proursan, 500 mg, tabletki powlekane				
	pierwsze 3 miesiące			Późniejsza terapia	
	rano	w południe	wieczorem	wieczorem (raz na dobę)	
47-62	½	½	½	1½	
63-78	½	½	1	2	
79-93	½	1	1	2½	
94-109	1	1	1	3	
Powyżej 110	1	1	1½	3½	

Tabletki powlekane należy połykać bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu. Należy zadbać o to, by tabletki były przyjmowane regularnie.

Nie ma ograniczeń czasowych przyjmowania produktu leczniczego Proursan w pierwotnej marskości żółciowej wątroby.

U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych, np. świądu. Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie, stosując ½ powlekanej tabletki produktu leczniczego Proursan na dobę, a następnie stopniowo zwiększać dawkę produktu (zwiększając dawkę dobową co tydzień o ½ tabletki powlekanej), aż do czasu ponownego uzyskania dawki zalecanej w odpowiednim schemacie leczenia.

Dzieci i młodzież

Dzieci z mukowiscydozą w wieku od 6 do 18 lat

20 mg/kg mc. na dobę, w 2–3 dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc./dobę.

Masa ciała (kg)	Proursan, 500 mg, tabletki powlekane		
	rano	w południe	wieczorem
20-29	½	-	½
30-39	½	½	½
40-49	½	½	1
50-59	½	1	1
60-69	1	1	1

70-79	1	1	1½
80-89	1	1½	1½
90-99	1½	1½	1½
100-109	1½	1½	2
Powyżej 110	1½	2	2

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Proursan nie należy stosować u pacjentów z:

- Ostrem 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 badaniu rentgenowskim;
- Osłabioną kurczliwość pęcherzyka żółciowego;
- Nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Dzieci i młodzież

- Nieudana portoenterostomia lub bez uzyskania dobrego przepływu żółci u dzieci z atrezią dróg żółciowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Proursan należy przyjmować pod nadzorem lekarza.

Produkt leczniczy Proursan jest odpowiedni do stosowania u pacjentów o masie ciała 47 kg i więcej. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej, niż 47 kg lub niezdolnych do połykania produktu leczniczego Proursan dostępne są inne jego postacie (zawiesina), zawierające kwasu ursodeoksycholowego.

Przez pierwsze 3 miesiące leczenia lekarz powinien kontrolować parametry czynnościowe wątroby, AspAT (GOT) ALAT (GPT) i γ -GT co 4 tygodnie, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnej marskości żółciowej wątroby, to monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie możliwego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną pierwotną marskością żółciową wątroby.

W przypadku stosowania produktu leczniczego do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych

W celu oceny skuteczności leczenia i wczesnego wykrywania zwapnień w obrębie złogów żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografia doustna) po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złogów. Zdjęcia (prześwietlenia i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

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

Pacjentki przyjmujące produkt leczniczy Proursan w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych powinny stosować skuteczne niehormonalne środki antykoncepcyjne, ponieważ hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową (patrz punkt 4.5 i 4.6).

Stosowanie w leczeniu zaawansowanej pierwotnej marskości żółciowej wątroby

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

U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby w rzadkich przypadkach objawy kliniczne, takie, jak np. świąd, mogą ulec nasileniu na początku leczenia. W takiej sytuacji należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Proursan do ½ tabletki produktu leczniczego Proursan na dobę, a następnie stopniowo ją zwiększać tak, jak to opisano w punkcie 4.2.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu leczniczego Proursan nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, kolestypolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny, zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) inne związki glinu (tlenek glinu), ponieważ te substancje wiążą kwas ursodeoksycholowy w jelicie i uniemożliwiają jego wchłanianie, co powoduje, że leczenie jest nieskuteczne. Jeśli stosowanie produktu zawierającego jedną z wymienionych substancji czynnych jest konieczne, należy przyjmować go co najmniej 2 godziny przed lub po zastosowaniu produktu leczniczego Proursan.

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

W pojedynczych przypadkach produkt leczniczy Proursan może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

W badaniach klinicznych u zdrowych ochotników, wykazano, że równoczesne stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (500 mg na dobę) i rozuwastatyny (20 mg na dobę) powodowało nieznacznie zwiększone stężenie rozuwastatyny w osoczu. Znaczenie kliniczne tej interakcji również w odniesieniu do innych statyn jest nieznane.

Wykazano u zdrowych ochotników, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą antagonisty wapnia, nitrendypiny. Zaleca się ściśle monitorowanie wyników jednoczesnego stosowania nitrendypiny i kwasu ursodeoksycholowego. Może być konieczne zwiększenie dawki nitrendypiny. Donoszono również o interakcji ze zmniejszeniem działania terapeutycznego dapsonu. Powyższe obserwacje, wraz z wynikami badań *in vitro*, mogłyby wskazywać, że kwas ursodeoksycholowy może indukować enzymy cytochromu P450 3A. Jednak, nie zaobserwowano indukcji w dobrze zaprojektowanym badaniu interakcji z budezonidem, który jest znanym substratem cytochromu P450 3A.

Hormony estrogenowe i leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat, zwiększają wydzielanie cholesterolu z wątroby i mogą stymulować powstawanie kamicy żółciowej, 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 u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Proursan 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 estrogeny. Jednak, u pacjentek przyjmujących produkt leczniczy Proursan w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych, należy stosować skuteczne

metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamice żółciową.

Przed rozpoczęciem terapii należy wykluczyć ciążę.

Karmienie piersią

Wykazano w kilku udokumentowanych przypadkach, że stężenie kwasu ursodeoksycholowego w mleku kobiet karmiących piersią jest bardzo niskie, w związku z tym nie należy spodziewać się wystąpienia żadnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu kwasu ursodeoksycholowego na płodność (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych z badań dotyczących wpływu leczenia kwasem ursodeoksycholowym na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwas ursodeoksycholowy 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 ($< 1/10\ 000$)

Nie znana (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 wypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko może występować 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, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić biegunka. Zazwyczaj, wystąpienie innych objawów przedawkowania jest mało prawdopodobne, ponieważ zwiększenie dawki powoduje pogorszenie wchłaniania kwasu ursodeoksycholowego, a tym samym, zwiększenie jego ilości, wydalanej z kałem. W przypadku biegunki nie jest konieczne żadne specyficzne postępowanie, następstwa biegunki można leczyć objawowo, uzupełniając płyny i elektrolity.

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kwasu ursodeoksycholowego (28–30 mg/kg mc. na dobę) u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (wskazanie niezarejestrowane) wiązało się często z częstszym występowaniem poważnych działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, leki zawierające kwasy żółciowe. Kod ATC: A05AA02

Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci u ludzi.

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 poprawę czynności wydzielniczej hepatocytów oraz regulowaniu procesów immunologicznych.

Dzieci i młodzież

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate)

Dostępne są raporty kliniczne z długoletniego doświadczenia, do 10 lat i dłużej, stosowania kwasu ursodeoksycholowego u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy (ang. CFAHD, *Cystic Fibrosis Associated Hepatobiliary Disorders*). Istnieją dowody, że leczenie kwasem ursodeoksycholowym może powodować zmniejszenie proliferacji przewodu żółciowego, zatrzymanie progresji histologicznego uszkodzenia wątroby, a nawet wpływać na odwrócenie zmian w obrębie wątroby i dróg żółciowych, o ile leczenie włączono we wczesnym stadium CFAHD. W celu optymalizacji skuteczności leczenia, leczenie kwasem ursodeoksycholowym należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu CFAHD.

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 przez transportu czynnego. Wchłonięciu ulega 60-80% podanej dawki. Wchłonięty kwas żółciowy 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 i choroby podstawowej lub kondycji wątroby, obserwuje się zwiększenie gromadzenia (kumulacji) hydrofilnego kwasu ursodeoksycholowego w żółci. Jednocześnie, występuje względne zmniejszenie ilości innych, bardziej lipofilnych kwasów żółciowych.

Część kwasu ursodeoksycholowego jest metabolizowana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-ketolitocholowego i kwasu lithocholowego. Kwas lithocholowy działa hepatotoksycznie i powoduje uszkodzenia miąższu wątroby u wielu gatunków zwierząt. U ludzi wchłania się bardzo mała ilość kwasu lithocholowego. Po wchłonięciu, jest on przekształcany w wątrobie w formę nieaktywną poprzez połączenie z jonami siarczkowymi, a następnie wydzielany do żółci i ostatecznie wydalany z kałem. Okres biologicznego półtrwania kwasu ursodeoksycholowego wynosi 3,5 do 5,8 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej u zwierząt nie wykazały działania toksycznego.

Toksyczność przewlekła

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

Doświadczenie kliniczne potwierdza, że opisane działania hepatotoksyczne nie mają znaczenia u ludzi.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

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 negatywne.

Wpływ na rozrodczość

W badaniach na szczurach wystąpiła aplazja ogona po podaniu dawki 2000 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała. W badaniach na królikach nie obserwowano toksycznego działania na płód (dawka 100 mg na kg masy ciała). Kwas ursodeoksycholowy nie wywierał wpływu na płodność szczurów i nie upośledzał rozwoju potomstwa w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Skrobia kukurydziana
- Skrobia kukurydziana żelowana
- Karboksymetyloskrobia (typ A)
- Krzemionka koloidalna bezwodna
- Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

- Hypromeloza 6
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 10, 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.

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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia: 24508

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.01.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.01.2019