

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AuroUrso, 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

AuroUrso, 250 mg, kapsułki, twarde: [Wielkość około 22 mm]

Białe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus, twardej otoczki kapsułki żelatynowej w rozmiarze „0” z nadrukiem „UROH” na wieczku i „250” na korpusie wykonanym czarnym tuszem, wypełnione granulowanym proszkiem o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych w pęcherzyku żółciowym. Kamienie żółciowe nie mogą być zacieniowane na zdjęciach rentgenowskich i nie powinny przekraczać 15 mm średnicy. Czynność pęcherzyka żółciowego powinna być zachowana pomimo obecności kamieni żółciowych.
- Leczenie reflukсового zapalenia błony śluzowej żołądka.
- Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby (ang. *Primary Biliary Cirrhosis*, PBC) u pacjentów bez niewyrównanej marskości wątroby.

Dzieci i młodzież

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy AuroUrso można stosować bez względu na wiek.

W zależności od wskazań zaleca się następujące dawki dobowe:

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych

Zalecana dawka to 10 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała, co odpowiada:

do 60 kg	2 kapsułki twarde
61 – 80 kg	3 kapsułki twarde
81 – 100 kg	4 kapsułki twarde

powyżej 100 kg 5 kapsułek twardych

Kapsułki należy przyjmować wieczorem przed snem, popijając niewielką ilością płynu. Kapsułki należy przyjmować regularnie.

Czas potrzebny do rozpuszczenia kamieni żółciowych wynosi na ogół 6-24 miesięcy. Jeśli po 12 miesiącach nie nastąpi zmniejszenie wielkości kamieni żółciowych, nie należy kontynuować terapii.

Skuteczność leczenia należy oceniać za pomocą badania ultrasonograficznego lub rentgenowskiego co 6 miesięcy. Podczas badań kontrolnych należy sprawdzić, czy w międzyczasie nie doszło do zwapnienia kamieni. W takim przypadku leczenie należy zakończyć.

Leczenie refluksowego zapalenia błony śluzowej żołądka

1 kapsułkę twardą produktu leczniczego AuroUrso należy połykać w całości, popijając płynem, raz na dobę, wieczorem przed snem.

W leczeniu zapalenia błony śluzowej żołądka z refluksiem żółciowym produkt leczniczy AuroUrso należy na ogół przyjmować przez 10-14 dni. Na ogół czas stosowania zależy od przebiegu choroby. Lekarz prowadzący leczenie zdecyduje o okresie stosowania w indywidualnym przypadku.

Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC)

Dawka dobową zależy od masy ciała i wynosi od 3 do 7 kapsułek twardych (14 ± 2 mg kwasu ursodeoksycholowego na kg masy ciała).

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

Masa ciała (kg)	AuroUrso, 250 mg, kapsułki, twarde			
	Pierwsze 3 miesiące			Późniejsza terapia
	Rano	Po południu	Wieczorem	Wieczorem (raz na dobę)
47 – 62	1	1	1	3
63 – 78	1	1	2	4
79 – 93	1	2	2	5
94 – 109	2	2	2	6
powyżej 110	2	2	3	7

Kapsułki należy połykać bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu. Należy zadbać o to, by kapsułki były przyjmowane regularnie.

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

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież ze zwłóknieniem torbielowatym w wieku od 6 do 18 lat:

20 mg/kg masy ciała na dobę kwasu ursodeoksycholowego w 2-3 dawkach podzielonych, z możliwością zwiększenia do 30 mg/kg masy ciała na dobę, jeśli to konieczne.

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg/kg masy ciała)	AuroUrso, 250 mg, kapsułki, twarde		
		Rano	W południe	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 AuroUrso należy stosować regularnie. Dla pacjentów ważących mniej niż 47 kg lub pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć produktu leczniczego AuroUrso, dostępne są inne postacie zawierające kwas ursodeoksycholowy.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych;
- niedrożność dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego);
- częste epizody kolki żółciowej;
- nieprzepuszczające promieni rentgenowskich zwapniałe kamienie żółciowe;
- osłabiona kurczliwość pęcherzyka żółciowego.

Dzieci i młodzież:

- nieudana portoenterostomia lub brak przywrócenia prawidłowego przepływu żółci u dzieci z atrezią dróg żółciowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwas ursodeoksycholowy należy stosować pod nadzorem lekarza.

W ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, parametry czynności wątroby AspAT (GOT), AlAT (GPT), ALT i γ -GT powinny być kontrolowane przez lekarza 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 PBC, to monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym PBC.

Stosowanie do rozpuszczania kamieni żółciowych

Z myślą o ocenie skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych i wczesnym wykryciu zwapnień kamieni żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od wielkości kamieni. Zdjęcia (prześwietlenia i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

Jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia kamieni żółciowych, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa należy przerwać leczenie produktem leczniczym AuroUrso.

U pacjentek przyjmujących produkt leczniczy AuroUrso w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych

należy stosować skuteczne, niehormonalne metody zapobiegania ciąży, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą sprzyjać tworzeniu się kamieni żółciowych (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Stosowanie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym PBC

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

U pacjentów z PBC, w rzadkich przypadkach objawy kliniczne, takie jak np. świąd, mogą nasilić się w początkowej fazie leczenia. W takim przypadku dawkę produktu leczniczego AuroUrso można zmniejszyć do jednej kapsułki 250 mg na dobę, a następnie stopniowo zwiększać do zalecanej dawki, jak opisano w punkcie 4.2.

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

Substancje pomocnicze:

Sód:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu leczniczego AuroUrso nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, kolestypolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) smektyt (tlenek glinu), ponieważ substancje te mogą wiązać kwas ursodeoksycholowy w jelicie i uniemożliwiają jego wchłanianie, co powoduje, że leczenie jest nieskuteczne. Jeśli stosowanie jakiegokolwiek leku tego typu jest konieczne, należy go przyjąć co najmniej 2 godziny przed lub po zastosowaniu kwasu ursodeoksycholowego.

Produkt leczniczy AuroUrso może mieć wpływ na wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów leczonych cyklosporyną lekarz musi monitorować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności dostosować dawkę cyklosporyny.

Ze względu na wpływ kwasu ursodeoksycholowego na wydzielanie kwasów żółciowych istnieje teoretyczna możliwość, że może to mieć wpływ na wchłanianie innych substancji lipofilowych.

W pojedynczych przypadkach, kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

W badaniach klinicznych u zdrowych ochotników, dotyczących jednoczesnego stosowania produktu leczniczego AuroUrso (500 mg na dobę) i rozuwastatyny (20 mg na dobę) wykazano nieznaczne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu. Znaczenie kliniczne tej interakcji również w odniesieniu do innych statyn jest nieznane.

Produkt leczniczy AuroUrso zmniejsza szczytowe stężenie w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą (AUC) antagonisty wapnia nitrendypiny u zdrowych ochotników.

Zalecane jest uważne monitorowanie wyników jednoczesnego stosowania nitrendypiny i kwasu ursodeoksycholowego. Może być konieczne zwiększenie dawki nitrendypiny. Zgłaszano także interakcję wraz ze zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu. Powyższe obserwacje, łącznie z wynikami badań *in vitro*, mogłyby wskazywać, że kwas ursodeoksycholowy może indukować enzymy cytochromu P 450 3A. Jednakże, nie zaobserwowano indukcji w dobrze zaprojektowanym badaniu interakcji z budezonidem, który jest znanym substratem cytochromu P 450 3A.

Estrogeny i leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat, zwiększają wątrobowe

wydzielanie cholesterolu i mogą w ten sposób stymulować powstawanie kamieni żółciowych, co jest działaniem przeciwnym do działania produktu leczniczego AuroUrso, stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest lub są ograniczone dane na temat stosowania kwasu ursodeoksycholowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Kwas ursodeoksycholowy nie może być stosowany w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety w wieku rozrodczym

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 kwas ursodeoksycholowy w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych, należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ hormonalne doustne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

Karmienie piersią

W kilku udokumentowanych przypadkach wykazano, że stężenie kwasu ursodeoksycholowego w mleku kobiet karmiących piersią jest bardzo małe, i nie należy się spodziewać wystąpienia 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 dotyczących wpływu leczenia kwasem ursodeoksycholowym na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwasu ursodeoksycholowy w postaci 250 mg kapsułek twardych nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: 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: jasne stolce lub biegunka.

Bardzo rzadko: podczas leczenia PBC wystąpił silny ból prawej górnej części brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwapnienie kamieni żółciowych, dekompensacja marskości wątroby (podczas leczenia zaawansowanych stadiów PBC), która częściowo ustępowała po przerwaniu leczenia.

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, 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. Na ogół inne objawy przedawkowania są mało prawdopodobne, ponieważ wchłanianie produktu leczniczego AuroUrso zmniejsza się wraz ze zwiększaniem dawki i dlatego większa ilość jest wydalana z kałem.

W przypadku wystąpienia biegunki nie jest konieczne żadne szczególne postępowanie, a następstwa biegunki można leczyć objawowo, przywracając równowagę płynów i elektrolitów.

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach

Długotrwałe stosowanie dużych dawek produktu leczniczego AuroUrso (28-30 mg/kg na 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 żółciopędne, kwasy żółciowe i ich pochodne; kod ATC: A05AA02 i A05B

Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci człowieka.

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

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy uważa się, że działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i cholestazie polega na względnej wymianie lipofilowych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych na hydrofilowy, cytoprotekcyjny, nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy, na poprawę wydzielania zdolności hepatocytów i procesów immunoregulacyjnych.

Dzieci i młodzież

Zwłóknienie torbielowate

Na podstawie raportów klinicznych dostępne jest długoterminowe, ponad 10-letnie doświadczenie w leczeniu tym produktem leczniczym pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (ang. *Cystic Fibrosis Associated Hepatobiliary Disorders*, CFAHD). Wykazano, że leczenie tym produktem leczniczym może zmniejszać proliferację dróg żółciowych, zatrzymać progresję uszkodzeń histologicznych, a nawet odwrócić zmiany w wątrobie i drogach żółciowych, gdy jest podawany we wczesnym stadium CFAHD. Leczenie tym produktem leczniczym należy rozpocząć natychmiast po zdiagnozowaniu CFAHD, aby zoptymalizować efekt leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwas ursodeoksycholowy jest szybko wchłaniany w jelicie czczym i w górnym odcinku jelita krętego w wyniku transportu biernego oraz w dystalnym odcinku jelita krętego w wyniku transportu czynnego. W dawce 250-1000 mg na dobę stopień wchłaniania wynosi około 80-90%. Po wchłonięciu kwas ursodeoksycholowy wraz z kwasem żółciowym ulega niemal w całości sprzężeniu w wątrobie z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie jest wydalany z żółcią. Dlatego podczas podawania kwasu ursodeoksycholowego staje się on dominującym kwasem w żółci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ostra

Badania ostrej toksyczności u zwierząt nie wykazały żadnych toksycznych uszkodzeń.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej przeprowadzone na małpach wykazały działanie hepatotoksyczne w grupach leczonych większymi dawkami. Efekty te dotyczyły zarówno zmian czynnościowych (takich jak zmiany enzymów wątrobowych), jak i morfologicznych, takich jak rozrost dróg żółciowych, zapalenie wrotne i martwica komórek wątroby. Toksyczne działanie najprawdopodobniej można przypisać kwasowi lithocholowemu, metabolitowi kwasu ursodeoksycholowego, który u małp (w przeciwieństwie do ludzi) nie ulega rozkładowi. Doświadczenie kliniczne potwierdza, że opisane działania hepatotoksyczne nie mają znaczenia u ludzi.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Długookresowe badania na myszach i szczurach nie wykazały działania rakotwórczego kwasu ursodeoksycholowego. Wyniki badań genotoksyczności kwasu ursodeoksycholowego, prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* były negatywne.

Wpływ na rozrodczość

W badaniach na szczurach aplazja ogona występowała przy dużej dawce kwasu ursodeoksycholowego wynoszącej 2000 mg/kg masy ciała.

U królików nie stwierdzono działania teratogennego, chociaż obserwowano działanie embriotoksyczne po dawce 100 mg/kg mc. Produkt leczniczy AuroUrso nie miał wpływu na płodność u szczurów i nie miał wpływu na około- i pourodzeniowy rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Wieżko i korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tusz do nadruku:

Szelak (E 904)

Tlenek żelaza czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek (E 525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki produktu leczniczego AuroUrso są dostępne w blistrach z przezroczystej folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 200 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27956

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-08-08

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2024-06-28