

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

URSOFALK®250 mg καψάκιο σκληρό
URSOFALK®250 mg/5 ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 250 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος.
5 ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 250 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό
Πόσιμο εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- 1) Θεραπεία επιλεγμένων περιπτώσεων χολολιθίασης (χοληστερινικοί λίθοι μικρής διαμέτρου, ακτινοδιαπερατοί)
- 2) Συμπτωματική αντιμετώπιση χολοστατικών συνδρόμων ποικίλης αιτιολογίας, όπως της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης και της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Διάλυση χολολίθων

Συνήθως χορηγούνται 500 - 750 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος (8 - 10 mg/kg) την ημέρα εφάπαξ ή σε διαιρεμένες δόσεις για διάστημα δύο τουλάχιστον ετών.

Στην πράξη χορηγούνται 2 - 3 (σπανιότερα μέχρι και 5) καψάκια ή κουταλάκια ποσίμου εναιωρήματος ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Η εφάπαξ χορήγηση του φαρμάκου το βράδυ προ της κατακλίσεως, ευνοεί την υψηλότερη αποτελεσματικότητα της αγωγής URSOFALK®. Όταν λαμβάνεται σε άνισα διαιρεμένες δόσεις συνιστάται η βραδυνή δόση να είναι η μεγαλύτερη και να λαμβάνεται με τροφή, που βοηθά στη διατήρηση της ροής της χολής κατά τη διάρκεια της νύκτας.

Στη συσκευασία του ποσίμου εναιωρήματος περιέχεται ειδικά διαβαθμισμένο κουταλάκι. Ένα κουταλάκι (3^η χαραγή) : 5 ml (250 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος).

Τυχόν διαιρεμένες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν σύμφωνα με τον πιο κάτω πίνακα.

Βάρος σώματος	ημερήσια δόση URSOFALK® (10 mg/kg βάρους σώματος)	Ουρσοδεοξυχολικό οξύ
	πρωί	βράδυ

50 – 60 kg		2 καψάκια ή 2 κουταλάκια	500 mg
μέχρι 80 kg	1 καψάκιο ή 1 κουταλάκι	2 καψάκια ή 2 κουταλάκια	750 mg
μέχρι 100 kg	1 καψάκιο ή 1 κουταλάκι	3 καψάκια ή 3 κουταλάκια	1000mg
άνω των 100 kg	2 καψάκια ή 2 κουταλάκια	3 καψάκια ή 3 κουταλάκια	1250 mg

Ο χρόνος που απαιτείται για την διάλυση χολολίθων κυμαίνεται συνήθως από 6 έως 24 μήνες και εξαρτάται από το μέγεθος και τη σύνθεση του χολόλιθου.

Πρέπει να γίνονται χολοκυστογραφία ή εξέταση με υπερήχους ανά διαστήματα 6 μηνών έως ότου διαλυθούν οι χολόλοθοι. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου 2 διαδοχικές εξετάσεις, χολοκυστογραφία και/ή υπερηχογράφημα απέχουσες μεταξύ τους 4 - 12 εβδομάδες, δείξουν την απουσία χολολίθων. Αυτό εφαρμόζεται διότι οι μέθοδοι αυτές δεν επιτρέπουν αξιόπιστη απεικόνιση των χολολίθων διαμέτρου μικρότερης των 2 mm.

Μετά τη διάλυση των χολολίθων το URSOFALK® πρέπει να χορηγείται για μία περίοδο 3 μηνών επιπλέον, διότι σε αρκετές περιπτώσεις η χολή έχει τάση να ξανασηματίζει λίθους όταν διακοπεί η χορήγηση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος.

Χολοστατικά σύνδρομα

10 - 15 mg/kg ημερησίως σε 2-4 διηρημένες δόσεις.

Παιδιά : Δεν έχει τεκμηριωθεί η χρήση του προϊόντος στα παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Το Ursolfalk δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με:

- οξεία φλεγμονή της χοληδόχου κύστης ή των χοληφόρων
- απόφραξη των χοληφόρων (απόφραξη του κοινού χοληφόρου πόρου ή του κυστικού χοληφόρου πόρου)
- συχνά επεισόδια κωλικού των χοληφόρων
- ακτινοσκοπικοί χολόλιθοι
- μειωμένη συσταλτικότητα της χοληδόχου κύστης
- υπερευαισθησία στα χολικά οξέα ή σε κάποιο από τα έκδοχα του σκευάσματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Ursolfalk πρέπει να λαμβάνεται υπό ιατρική παρακολούθηση.

Κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας συνιστάται έλεγχος από το γιατρό των παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας AST (SGOT), ALT (SGPT) και γ-GT κάθε 4 εβδομάδες και αργότερα κάθε 3 μήνες. Πέραν της δυνατότητας διαχωρισμού των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για την πρωτοπαθή χολική κίρρωση σε αυτούς που ανταποκρίνονται και σε αυτούς που δεν ανταποκρίνονται, η παρακολούθηση αυτή καθιστά δυνατή την έγκαιρη ανίχνευση πιθανής ηπατικής επιδείνωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση προχωρημένου σταδίου.

Όταν χρησιμοποιείται για τη διάλυση των χολόλιθων χοληστερόλης:

Προκειμένου να αξιολογηθεί η θεραπευτική πρόοδος και να επιτευχθεί έγκαιρη ανίχνευση οποιουδήποτε βαθμού ασβέστωσης των χολόλιθων, ανάλογα με το μέγεθος του λίθου, η χοληδόχος κύστη θα πρέπει να απεικονίζεται (χολοκυστογραφία με από του στόματος χορηγούμενο σκιαγραφικό) με σφαιρική απεικόνιση και απεικονιστικές λήψεις των αποφράξεων σε όρθια και ύπτια θέση (υπερηχογραφικός έλεγχος) 6 – 10 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εάν η χοληδόχος κύστη δε μπορεί να απεικονιστεί με ακτίνες X, ή σε περιπτώσεις χολόλιθων που

έχουν υποστεί ασβέστωση, ή σε περίπτωση μειωμένης συσταλτικότητας της χοληδόχου κύστης ή συχνών επεισοδίων κωλικού των χοληφόρων, το Ursofalk δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης προχωρημένου σταδίου: Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής κίρρωσης, η οποία υποχώρησε μερικώς μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν παρουσιαστεί διάρροια, η δόση θα πρέπει να μειωθεί και σε περιπτώσεις επιμένουσας διάρροιας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Ένα δοσομετρικό κουταλάκι ($\hat{=}$ 5 ml) εναιωρήματος Ursofalk® περιέχει 0,50 mmol (11,39 mg) νατρίου. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενη ως προς το νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Ursofalk δε πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή αντιόξινα που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου και/ή σμεκτίτη (οξείδιο του αργιλίου), διότι τα σκευάσματα αυτά δεσμεύουν το ουρσοδεοξυχολικό οξύ στο έντερο, με αποτέλεσμα να εμποδίζουν την απορρόφηση και την αποτελεσματικότητά του. Εάν είναι απαραίτητη η χρήση ενός σκευάσματος που περιέχει κάποια από αυτές τις ουσίες, θα πρέπει αυτό να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά το Ursofalk.

Το Ursofalk ενδέχεται να αυξήσει την απορρόφηση της κυκλοσπορίνης από το έντερο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη, θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά από το γιατρό οι συγκεντρώσεις της ουσίας αυτής στο αίμα και η δόση της κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται, εάν αυτό απαιτείται.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις το Ursofalk μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης.

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) του ανταγωνιστή ασβεστίου νιτρενδιπίνη. Έχει επίσης αναφερθεί μια αλληλεπίδραση με μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος της δαψόνης. Οι παρατηρήσεις αυτές μαζί με in vitro ευρήματα θα μπορούσαν να υποδεικνύουν ότι ενδεχομένως το ουρσοδεοξυχολικό οξύ επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 3A. Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν εντούτοις δείξει ότι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν έχει κάποια σχετική επαγωγική δράση στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 3A.

Τα οιστρογόνα και τα φάρμακα τα οποία μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα, όπως η κλοφιβράτη, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη χολολίθων, εξουδετερώνοντας έτσι τη δράση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος για τη διάλυση των χολόλιθων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μελέτες σε ζώα έδωσαν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3 Τοξικότητα στην αναπαραγωγή). Το Ursofalk δε θα πρέπει να χορηγείται στην κύηση, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μόνο όταν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Συνιστάται η χρήση μη ορμονικής αντισύλληψης ή από του στόματος αντισυλληπτικών με χαμηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα. Εντούτοις, σε ασθενείς που λαμβάνουν Ursofalk για τη διάλυση των χολόλιθων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη, καθώς τα ορμονικά από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να αυξήσουν τη χολολιθίαση. Η πιθανότητα εγκυμοσύνης θα πρέπει να αποκλειστεί πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν είναι γνωστό εάν το ουρσοδεοξυχολικό οξύ εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Ursofalk δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Εάν η θεραπεία με το Ursofalk είναι απαραίτητη, τότε ο θηλασμός θα πρέπει να διακοπεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αξιολόγηση των ανεπιθυμητών ενεργειών έχει βασιστεί στις ακόλουθες συνθήκες για τη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες/ Μη γνωστές ($< 1/10.000$ / δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Στις κλινικές μελέτες, υπήρξαν συχνές αναφορές για μαλακά κόπρανα και διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουρσοδεοξυχολικό οξύ.

Πολύ σπάνια, κατά τη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης παρατηρήθηκε έντονος πόνος στο δεξί μέρος της άνω κοιλίας.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουρσοδεοξυχολικό οξύ, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συμβεί ασβέστωση των χολόλιθων.

Κατά τη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης προχωρημένου σταδίου, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε επιδείνωση της ηπατικής κίρρωσης, η οποία υποχώρησε μερικώς μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ σπάνια μπορεί να παρουσιαστεί κνίδωση.

4.9 Υπερδοσολογία

Διάρροια μπορεί να εμφανισθεί σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Γενικώς, το ενδεχόμενο υπερδοσολογίας είναι εξαιρετικά απίθανο επειδή ο ρυθμός απορρόφησης του ουρσοδεοξυχολικού οξέος ελαττώνεται αυξανόμενης της δόσης και έτσι η ουσία αποβάλλεται σε μεγάλη ποσότητα με τα κόπρανα.

Μέτρα αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας:

Σε περίπτωση διάρροιας συνιστάται ελάττωση της δόσης. Εάν η διάρροια δεν υποχωρεί, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Δεν απαιτούνται ειδικά μέτρα αντιμετώπισης και οι επιπτώσεις της διάρροιας πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με την αποκατάσταση της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας να γίνει έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: A05AA02

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ είναι ένα ενδογενές τριτοταγές χολικό οξύ που ανευρίσκεται φυσιολογικά στον άνθρωπο.

Σε από του στόματος χορήγηση, επιδρά στη δεξαμενή των χολικών οξέων, αναστέλλει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και την απέκκρισή της στη χολή, με αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης και του δείκτη κορεσμού της.

Σχηματίζει επίσης τους ονομαζόμενους υγρούς κρυστάλλους σε συνδυασμό με χοληστερόλη και φωσφολιπίδια, ώστε να επιτυγχάνεται η διάλυση των χοληστερινικών χολολίθων.

Ο μηχανισμός δράσης του ουρσοδεοξυχολικού οξέος στο ήπαρ σε ότι αφορά τα χολοστατικά σύνδρομα δεν έχει ακόμα πλήρως εξηγηθεί. Πιθανόν να εμπλέκονται 3 βασικοί μηχανισμοί: η προφύλαξη από ηπατοτοξικότητα προκαλούμενη από χολικά οξέα λόγω της σχετικής αύξησης της αναλογίας του ουρσοδεοξυχολικού οξέος σε σχέση με τα άλλα χολικά οξέα, η κυτταροπροστατευτική δράση στα ηπατοκύτταρα και η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ απορροφάται κυρίως μέσω μη - ιονικής παθητικής διάχυσης στο εγγύς τμήμα της νήστιδας και μέσω ενεργητικής μεταφοράς στον ειλεό.

Αναφέρεται ότι 50 - 75 % της δόσης υφίσταται πρώτης διόδου βιομετατροπή.

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ κατανέμεται μόνο στα εντεροηπατικά όργανα και το πλάσμα. Επειτα από χορήγηση ημερησίων δόσεων των 10 mg/kg σωματικού βάρους, η συγκέντρωση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος στη χολή αυξάνεται συναρτήσει της δόσης μέχρι ενός μεγίστου σταθερού επιπέδου. Σε ασθενείς με χολολίθους, μία μέγιστη συσσώρευση 40 - 60 % ουρσοδεοξυχολικού οξέος αναμένεται στη χολή μετά από ημερήσιες δόσεις των 10 - 14 mg/kg σωματικού βάρους. Μικρότερη συσσώρευση παρατηρήθηκε στη χολή ασθενών με ηπατικές διαταραχές. Αυτό ίσως οφείλεται σε περιορισμένη απορρόφηση λόγω απουσίας μυκηλίων ενδογενών χολικών οξέων από τη χολή του δωδεκαδακτύλου.

Στο ήπαρ, το ουρσοδεοξυχολικό οξύ συζεύγνυται εκτενώς με γλυκίνη, ταυρίνη, N-ακετυλογλυκοζαμίνη, γλυκουρονικό οξύ καιθειικά. Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ μεταβολίζεται επίσης από την εντερική χλωρίδα.

Ο χρόνος ημιζωής του ουρσοδεοξυχολικού οξέος είναι 3,5 – 5,8 ημέρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα (LD₅₀ mg/kg)

Η LD₅₀ του ουρσοδεοξυχολικού οξέος μετά από per os χορήγηση ήταν ≥ 5.000 mg/kg σωματικού βάρους στους επίμυς, > 10.000 mg/kg σωματικού βάρους στους μύς, > 1.800 mg/kg σωματικού βάρους σε τρωκτικά τύπου hamster και > 10.000 mg/kg σωματικού βάρους σε σκύλους.

Στους μύς και επίμυς, παρατηρήθηκαν μόνο ήπια τοξικά συμπτώματα. Στα hamsters εμφανίσθηκαν αταξία & δύσπνοια.

Σε επίμυς και μύς, η LD₅₀ μετά από υποδόρια, ενδοπεριτοναϊκή και ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 2.000, 6.000 και 1.000, ή 2.000, 310 και 260 mg αντίστοιχα.

Υποχρόνια τοξικότητα

Ημερήσιες από του στόματος δόσεις έως 4 g ουρσοδεοξυχολικού οξέος ανά kg σωματικού βάρους χορηγήθηκαν σε επίμυς για διάστημα 5 εβδομάδων. Δεν αναφέρθηκε θάνατος. Οι αιματολογικές, βιοχημικές, παθολογοανατομικές και ιστοπαθολογικές εξετάσεις δεν παρουσίασαν παθολογικά ευρήματα.

Χρόνια τοξικότητα

Ημερήσιες από του στόματος δόσεις των 100, 500 και 2.500 mg/kg σωματικού βάρους χορηγήθηκαν σε επίμυς για διάστημα 6 μηνών. Η ομάδα που ελάμβανε 2.500 mg παρουσίασε ελάττωση του σωματικού βάρους. Ιστοπαθολογοανατομικές εξετάσεις έδειξαν συσσώρευση βασεόφιλων στα νεφρικά σωληνάκια.

Μία περαιτέρω μελέτη σε επίμυς (ημερήσιες δόσεις των 0,5, 1, 2, και 4 g ουρσοδεοξυχολικού οξέος) έδειξε επίσης ελάττωση του σωματικού βάρους στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η υψηλότερη δόση, ενώ ο δείκτης θνησιμότητας στην ίδια ομάδα ήταν υψηλός. Έπειτα από ημερήσιες δόσεις ≥ 1 g/kg σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν ενδοηπατική χολαγγειίτιδα, υπερπλασία των χοληφόρων οδών και μικρή εστιακή νέκρωση. Δεν υπήρχαν ιστοπαθολογοανατομικά ευρήματα στα νεφρά.

Πίθηκοι rhesus ελάμβαναν ημερήσιες δόσεις των 50, 100, 300 και 900 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος ανά kg σωματικού βάρους για διάστημα 12 μηνών. Τρία πειραματόζωα πέθαναν στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η υψηλότερη δόση, 2 στην ομάδα των 300 mg, και 1 στην ομάδα των 100 mg. Κάθε ομάδα αποτελείται από 10 πειραματόζωα. Ημερήσιες δόσεις άνω των 100 mg/kg σωματικού βάρους παρουσίασαν ηπατοτοξική δράση. Στα πειραματόζωα όπου εμφανίστηκε ηπατοτοξικότητα, υπήρξε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του μεταβολίτη λιθοχολικού οξέος στη χολή και το πλάσμα. Στον πίθηκο σε αντίθεση με τον άνθρωπο, το λιθοχολικό οξύ δεν υφίσταται εστεροποίηση μεθειλικό οξύ.

Συμπτώματα δηλητηρίασης:

Σε τροκτικά τύπου hamster, σε μελέτες οξείας τοξικότητας με ουρσοδεοξυχολικό οξύ παρατηρήθηκαν αταξία και δύσπνοια.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:

Σε μία μελέτη σε επίμυς, μετά από χορήγηση δόσεων > 1.500 mg/kg σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν ήπιες τοξικές επιδράσεις στις μητέρες επίμυς. Δεν παρατηρήθηκαν διαμαρτίες από τα σπλάχνα ή το σκελετό στα νεογέννητα. Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν παρουσίασε επίδραση στην ανάπτυξη κατά την περι- και μετα-γεννητική περίοδο.

Ωστόσο, σε μία περαιτέρω μελέτη σε επίμυς, εμφανίστηκαν διαμαρτίες περί την διάπλαση της ουράς μετά από δόση 2000 mg/kg σωματικού βάρους.

Στο κουνέλι δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση μετά από χορήγηση δόσεων μέχρι 300 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος ανά kg σωματικού βάρους.

Επίδραση στη γονιμότητα:

Σε επίμυς, δόσεις μέχρι 2.700 mg/kg σωματικού βάρους δεν είχαν καμία επίδραση στη γονιμότητα.

Μεταλλαξιγόνο δυναμικό:

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν παρουσίασε μεταλλαξιγόνο δυνατότητα σε ποικίλες μελέτες μεταλλαξιογένεσης, συμπεριλαμβανομένων των παρακάτω δοκιμασιών: AMES, μικροπυρήνων, ανταλλαγών μεταξύ αδελφών χρωματίδων (επιχιασμού) και χρωμοσωμικών δομικών ανωμαλιών.

Καρκινογένεση

Μακροχρόνιες μελέτες σε μύς και επίμυς δεν απεκάλυψαν δυνατότητα ογκογένεσης.

Σε επίμυς, η προκαλούμενη από 1,2-dimethylhydrazine καρκινογένεση στο παχύ έντερο δεν ευνοείται με την παρουσία ουρσοδεοξυχολικού οξέος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καψάκια

Starch maize, silicon dioxide colloidal, magnesium stearate, gelatine, titanium dioxide E 171

Πόσιμο εναιώρημα

Benzoic acid, xylitol, glycerol, cellulose microcrystalline, carmellose sodium, propylene glycol, sodium citrate, sodium cyclamate, citric acid anhydrous, sodium chloride, lemon flavour, purified water.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Καψάκια : 3 χρόνια

Πόσιμο εναιώρημα : 4 χρόνια

Μετά την αποσφράγιση του φιαλιδίου του ποσίμου εναιωρήματος: 4 μήνες (120 ημέρες).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καψάκια :

Διαφανές, άχρωμο φιλμ από PVC/PVDC, σφραγισμένα με φύλλο αλουμινίου.

Κουτί που περιέχει 3 blisters με 10 καψάκια το καθένα.

Πόσιμο εναιώρημα :

Καφέ γυάλινο φιαλίδιο με πλαστικό (από PP/PE) ειδικό πόμα προστασίας για τα παιδιά

Φιαλίδιο των 100 ή των 250 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καψάκια

Καμία ειδική υποχρέωση.

Πόσιμο Εναιώρημα: Για να ανοίξετε το ειδικό πόμα για τα παιδιά: πιέστε δυνατά προς τα κάτω το πόμα καθώς το γυρνάτε προν τα αριστερά.

Ανακινήστε το φιαλίδιο ισχυρά πριν το ανοίξετε προ της χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GALENICA A.E.

Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά

Τηλ. : 210 5281700

Fax: 210 5245939

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Καψάκια: 42754/07/23-4-2008

Πόσιμο διάλυμα: 42757/07/23-4-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Καψάκιο, σκληρό

Ημ/νία πρώτης έγκρισης: 27-09-1982/Ημ/νία ανανέωσης: 23-4-2008

Πόσιμο εναώρημα

Ημ/νία πρώτης έγκρισης: 09-05-2003/ Ημ/νία ανανέωσης: 23-4-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1-9-2010