

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο ζελατίνης περιέχει 250 mg ουρσοδεοξυχολικό οξύ.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

Λευκά σκληρά καψάκια ζελατίνης (μέγεθος «0») που περιέχουν λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης (ΠΧΚ) σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν μη αντιρροπούμενη κίρρωση.
- Διάλυση ακτινοδιαφανών χοληστερολικών χολόλιθων διαμέτρου όχι μεγαλύτερης από 15 mm σε ασθενείς με λειτουργική χοληδόχο κύστη και για τους οποίους δεν ενδείκνυται χειρουργική αντιμετώπιση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δεν υπάρχουν ηλικιακοί περιορισμοί στη χρήση των σκληρών καψακίων Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg. Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 47 kg ή ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπιούν τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg διατίθενται άλλα σκευάσματα (αιώρημα).

Συνιστάται η ακόλουθη ημερήσια δόση για τις διάφορες ενδείξεις:

Για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης (ΠΧΚ)

Στάδιο I – III

Η ημερήσια δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος και κυμαίνεται από 3 έως 7 καψάκια (12 – 16 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος ανά kg σωματικού βάρους).

Κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας, τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg πρέπει να λαμβάνονται σε διαιρεμένες δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας. Εάν βελτιωθεί η ηπατική λειτουργία, η συνολική ημερήσια δόση μπορεί να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα, το βράδυ.

Σωματικό βάρος (kg)	Ημερήσια δόση mg/kg σωματικού βάρους)	Σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg			
		Πρώτοι 3 μήνες			Ακολούθως
		Πρωί	Απόγευμα	Βράδυ	Βράδυ (μία φορά την ημέρα)
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
Περισσότερο από 110		2	2	3	7

Στάδιο IV:

Σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης χολερυθρίνης στον ορό (> 40 μg/L, συζευγμένη), πρέπει αρχικά να χορηγείται μόνο η μισή της κανονικής δοσολογίας (βλ. δοσολογία για τα στάδια I – III) (6 – 8 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα, ισοδύναμο με περίπου 2 έως 3 σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg).

Κατόπιν, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για αρκετές εβδομάδες (μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για 6 εβδομάδες). Εάν δεν υπάρξει επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (AP, ALAT, ASAT, γ-GT, χολερυθρίνη) και δεν παρουσιαστεί αυξημένος κνησμός, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στο σύνηθες επίπεδο. Ωστόσο, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται ξανά στενά για αρκετές εβδομάδες. Και πάλι, εάν δεν υπάρξει επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, ο ασθενής μπορεί να διατηρηθεί μακροχρόνια στην κανονική δοσολογία.

Ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (στάδιο IV) χωρίς αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης της χολερυθρίνης του ορού επιτρέπεται να λαμβάνουν αμέσως την κανονική αρχική δόση (βλ. δοσολογία για τα στάδια I – III).

Ωστόσο, σε τέτοιες περιπτώσεις, πρέπει παρομοίως να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, όπως περιγράφεται παραπάνω. Η θεραπεία της

πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης χρειάζεται να αξιολογείται τακτικά με βάση τις (εργαστηριακές) ηπατικές τιμές και τα κλινικά ευρήματα.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο υγρό. Πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να λαμβάνονται τακτικά.

Διάλυση χολόλιθων:

Ενήλικες: Περίπου 10 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος (ursodeoxycholic acid , UDCA) ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα, σύμφωνα με τα παρακάτω:

- έως 60 kg: 2 καψάκια
- 61 – 80 kg: 3 καψάκια
- 81 – 100 kg: 4 καψάκια
- πάνω από 100 kg: 5 καψάκια

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο υγρό το βράδυ πριν από τον ύπνο. Πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε να λαμβάνονται τακτικά.

Με βάση την έως σήμερα εμπειρία, η διάρκεια της διαδικασίας διάλυσης με ουρσοδεοξυχολικό οξύ είναι 6 μήνες έως 2 έτη, ανάλογα με το αρχικό μέγεθος των λίθων. Για μια σωστή αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι αναγκαίο να γίνεται στην αρχή της θεραπείας ακριβής προσδιορισμός του μεγέθους των υφιστάμενων λίθων και ακολούθως αυτοί να παρακολουθούνται τακτικά, κάθε 3 έως 4 μήνες, μέσω νέας ακτινοσκόπησης ή/και υπερηχογραφικής απεικόνισης.

Σε ασθενείς των οποίων οι χολόλιθοι δεν έχουν μειωθεί σε μέγεθος μετά από έξι μήνες θεραπείας με την αναφερόμενη δόση, συνιστάται ο καθορισμός του δείκτη χολολιθογονικότητας μέσω δειγμάτων από το δωδεκαδάκτυλο. Εάν η χολή έχει δείκτη > 1,0, είναι απίθανο να επιτευχθεί ευνοϊκό αποτέλεσμα και είναι καλύτερο να θεωρηθεί μια διαφορετική μορφή θεραπείας για τους χολόλιθους. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για 3 έως 4 μήνες, αφού υπερηχογραφική παρακολούθηση έχει επιβεβαιώσει τη διάλυση των χολόλιθων. Διακοπή της θεραπείας για 3 – 4 εβδομάδες οδηγεί σε επανεμφάνιση του υπερκορεσμού της χολής και παρατείνει τη συνολική διάρκεια της θεραπείας. Διακοπή της θεραπείας αμέσως μετά τη διάλυση των χολόλιθων ενδέχεται να ακολουθηθεί από υποτροπή.

Ηλικιωμένοι: Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι απαιτείται τροποποίηση της δόσης που χορηγείται στους ενήλικες, αλλά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι σχετικές προειδοποιήσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με:

- οξεία φλεγμονή της χοληδόχου κύστης ή των χοληφόρων οδών,
- απόφραξη των χοληφόρων οδών (απόφραξη του κοινού χοληφόρου πόρου ή ενός κυστικού πόρου),
- συχνά επεισόδια χολικού κολικού,
- ακτινοσκοιούς ασβεστοποιημένους χολόλιθους,
- μειωμένη συσταλτικότητα της χοληδόχου κύστης,
- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg πρέπει να λαμβάνονται υπό ιατρική επίβλεψη.

Κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας, οι παράμετροι ηπατικής λειτουργίας AST (SGOT), ALT (SGPT) και γ-GT πρέπει να παρακολουθούνται από τον ιατρό κάθε 4 εβδομάδες, και κατόπιν κάθε 3 μήνες. Εκτός από το να επιτρέπουν την ταυτοποίηση των ανταποκρινόμενων και μη ανταποκρινόμενων στη θεραπεία για πρωτοπαθή χολική κίρρωση ασθενών, αυτή η παρακολούθηση θα επέτρεπε επίσης την πρόωμη ανίχνευση δυνητικής επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας, ειδικά σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση σε προχωρημένο στάδιο.

Όταν χρησιμοποιείται για τη διάλυση χοληστερολικών χολόλιθων:

Προκειμένου να αξιολογηθεί η θεραπευτική πρόοδος και για την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν ασβεστοποίησης των χολόλιθων, ανάλογα με το μέγεθος των λίθων, η χοληδόχος κύστη πρέπει να οπτικοποιείται (από του στόματος χολοκυστεογραφία) με γενική όψη και όψεις των αποφράξεων σε όρθια και ύπτια θέση (υπερηχητικός έλεγχος) 6 – 10 μήνες μετά την εκκίνηση της θεραπείας.

Εάν η χοληδόχος κύστη δεν μπορεί να οπτικοποιηθεί σε ακτινογραφία ή σε περιπτώσεις ασβεστοποιημένων χολόλιθων, μειωμένης συσταλτικότητας της χοληδόχου κύστης ή συχνών επεισοδίων χολικού κολικού, τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης:

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μη επαρκής αντιρρόπηση ηπατικής κίρρωσης, η οποία υποχώρησε μερικώς μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν παρουσιαστεί διάρροια, η δόση πρέπει να μειωθεί και σε περιπτώσεις εμμένουσας διάρροιας, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg δεν πρέπει να συγγορηγούνται με χολεστυραμίνη, χολεστιπόλη ή αντιόξινα που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου ή/και σμεκτίτη (οξείδιο του αργιλίου), γιατί αυτά τα παρασκευάσματα δεσμεύουν το ουρσοδεοξυχολικό οξύ στο έντερο και, με τον τρόπο αυτόν, αναστέλλουν την απορρόφηση και την αποτελεσματικότητά του. Σε περίπτωση που είναι αναγκαία η χρήση παρασκευάσματος που περιέχει μία από αυτές τις ουσίες, πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg.

Τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg μπορούν να αυξήσουν την απορρόφηση της κυκλοσπορίνης από το έντερο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη, οι συγκεντρώσεις αυτής της ουσίας στο αίμα πρέπει να ελέγχονται από τον ιατρό και η δόση κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται, εάν χρειάζεται.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης.

Έχει δειχθεί ότι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ μειώνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) του ανταγωνιστή του ασβεστίου νιτρενδιπίνης.

Έχει επίσης αναφερθεί μείωση της θεραπευτικής δράσης της δαψόνης.

Αυτές οι παρατηρήσεις μαζί με τα *in vitro* ευρήματα θα μπορούσαν να υποδεικνύουν ότι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ έχει δυναμικό επαγωγής των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 3A. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει, ωστόσο, ότι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν έχει σημαντική επαγωγική δράση επί των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 3A.

Οιστρογονικές ορμόνες και παράγοντες μείωσης της χοληστερόλης του αίματος, όπως η κλοφιβράτη, ενδέχεται να αυξήσει τη χολική λιθίαση, δράση που αντιτίθεται στη δράση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος που χρησιμοποιείται για τη διάλυση των χολόλιθων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση ουρσοδεοξυχολικού οξέος, ειδικά στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μελέτες σε ζώα έχουν παράσχει ενδείξεις τερατογόνου δράσης κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3, Τοξικότητα στην αναπαραγωγή). Τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο εάν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Συνιστώνται μη ορμονικά ή χαμηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνο αντισυλληπτικά μέτρα. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg για τη διάλυση χολόλιθων, πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη, καθώς τα ορμονικά από του στόματος αντισυλληπτικά ενδέχεται να αυξήσουν τη χολική λιθίαση.

Η πιθανότητα εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείεται πριν την εκκίνηση της θεραπείας.

Δεν είναι γνωστό εάν το ουρσοδεοξυχολικό οξύ απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, τα σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Εάν η θεραπεία με σκληρά καψάκια Ursodeoxycholic acid Strides 250 mg είναι αναγκαία, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η εκτίμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα ακόλουθα δεδομένα για τις συχνότητες:

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 ($< 1/10.000$ /η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Συχνές: κρεμώδη κόπρανα ή διάρροια (αναφερθείσα από κλινικές δοκιμές).

Πολύ σπάνιες: σοβαρό άλγος στο άνω δεξιά κοιλιακή χώρα (κατά τη διάρκεια θεραπείας πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης).

Μη γνωστή συχνότητα: έμετος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες: ασβεστοποίηση των χολόλιθων, μη επαρκής αντιρρόπηση της ηπατικής κίρρωσης (κατά τη διάρκεια θεραπείας πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης προχωρημένων σταδίων), η οποία υποχώρησε μερικά μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μη γνωστή συχνότητα: αύξηση στα επίπεδα συγκέντρωσης της αλκαλικής φωσφατάσης, της γ-GT και της χολερυθρίνης στον ορό (σε ασθενείς με ΠΧΚ προχωρημένου σταδίου).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ σπάνιες: κνίδωση.

Μη γνωστές: παρόξυνση του κνησμού (μετά την εκκίνηση της χορήγησης UDCA σε ασθενείς με κίρρωση).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ενδέχεται να παρουσιαστεί διάρροια. Γενικά, άλλα συμπτώματα υπερδοσολογίας δεν είναι πιθανά, γιατί η απορρόφηση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος μειώνεται με αυξανόμενη δόση και, συνεπώς, περισσότερο απεκκρίνεται με τα κόπρανα.

Δεν απαιτούνται ειδικά μέτρα και οι συνέπειες της διάρροιας πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αποκατάσταση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: A05AA02, Προϊόντα χολικού οξέος

Τα χολικά οξέα είναι τα πιο σημαντικά συστατικά της χολής και παίζουν ρόλο στη διέγερση της παραγωγής της χολής. Τα χολικά οξέα είναι επίσης σημαντικά στη διατήρηση της διάλυσης της χοληστερόλης στη χολή. Σε υγιή άτομα, ο λόγος μεταξύ των συγκεντρώσεων χοληστερόλης και χολικών οξέων στη χοληδόχο κύστη είναι τέτοιος που η χοληστερόλη διατηρείται διαλυμένη για το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας. Έτσι δεν μπορούν να σχηματιστούν χολόλιθοι (η χολή δεν είναι λιθογόνος). Σε ασθενείς με χοληστερολικούς χολόλιθους στη χοληδόχο κύστη, αυτός ο λόγος έχει μεταβληθεί και η χολή είναι υπέρκορη σε χοληστερόλη (η χολή είναι λιθογόνος). Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, αυτό μπορεί να προκαλέσει καθίζηση κρυστάλλων χοληστερόλης και σχηματισμό χολόλιθων. Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ μπορεί να μετατρέψει τη λιθογόνο χολή σε μη λιθογόνο χολή και επίσης να διαλύσει βαθμιαία τους χοληστερολικούς χολόλιθους.

Μελέτες σχετικά με την επίδραση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος στη χολόσταση σε ασθενείς με μειωμένη παροχέτευση της χολής και στα κλινικά συμπτώματα σε ασθενείς με χολική κίρρωση έδειξαν μια ταχεία μείωση των συμπτωμάτων της χολόστασης στο αίμα (όπως μετρήθηκαν μέσω των αυξημένων επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης (AP), γ-GT και

χολερυθρίνης) και του κνησμού, καθώς και ελάττωση της κόπωσης στους περισσότερους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ απαντάται φυσιολογικά στον οργανισμό. Όταν χορηγείται από στόματος απορροφάται ταχέως και πλήρως. Δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 96 – 98% και αποσπάται αποτελεσματικά από το ήπαρ και απεκκρίνεται από τη χολή με τη μορφή συζευγμάτων με γλυκίνη και ταυρίνη. Στο έντερο μερικά από τα συζεύγματα αποσυζεύγονται και επαναπορροφώνται. Τα συζεύγματα μπορούν επίσης να αφυδροξυλιωθούν προς λιθοχολικό οξύ, μέρος του οποίου απορροφάται, θειώνεται από το ήπαρ και απεκκρίνεται μέσω των χοληφόρων οδών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

α) Οξεία τοξικότητα

Μελέτες οξείας τοξικότητας σε ζώα δεν αποκάλυψαν καμία τοξική βλάβη.

β) Χρόνια τοξικότητα

Μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους έδειξαν ηπατοτοξικές δράσεις στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις, συμπεριλαμβανομένων λειτουργικών αλλαγών (π.χ. μεταβολές των ηπατικών ενζύμων) και μορφολογικές αλλαγές, όπως πολλαπλασιασμό των χοληφόρων πόρων, εστίες πυλαίας φλεγμονής και ηπατοκυτταρική νέκρωση. Αυτές οι τοξικές δράσεις είναι πιθανόν να μπορούν να αποδοθούν στο λιθοχολικό οξύ, έναν μεταβολίτη του ουρσοδεοξυχολικού οξέος, το οποίο στους πιθήκους –σε αντίθεση με τους ανθρώπους –δεν αποτοξινώνεται. Η κλινική εμπειρία επιβεβαιώνει ότι τα περιγραφόμενες ηπατοτοξικές δράσεις δεν είναι εμφανούς σημασίας για τον άνθρωπο.

γ) Καρκινογενετικό και μεταλλαξιογενετικό δυναμικό

Σε δόσεις 3,3 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης, με βάση το εμβαδόν επιφάνειας σώματος, το UDCA προκάλεσε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυτωμάτων του μυελού των επινεφριδίων σε θηλυκούς επίμυες, σε μια μελέτη που κάλυπτε τον χρόνο ζωής τους (2,5 έτη). Μελέτες διάρκειας δύο ετών σε μύες και επίμυες δεν αποκάλυψε ενδείξεις καρκινογενετικού δυναμικού. Μια δράση του μεταβολίτη λιθοχολικού οξέος η οποία προάγει την ογκογένεση παρατηρήθηκε, όταν συγχορηγήθηκε με έναν καρκινογόνο παράγοντα: Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη.

In vitro και *in vivo* δοκιμές γενετικής τοξικολογίας με το ουρσοδεοξυχολικό οξύ ήταν αρνητικές.

Οι δοκιμές με το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν αποκάλυψαν καμία σημαντική ένδειξη μεταλλαξιγόνου δράσης.

δ) Τοξικότητα για την αναπαραγωγή

Σε μελέτες σε επίμυες, παρουσιάστηκαν δυσπλασίες της ουράς μετά από δόση 2000 mg ουρσοδεοξυχολικούς οξέος ανά kg σωματικού βάρους. Σε κονίκλους, δεν βρέθηκαν τερατογόνες δράσεις, παρόλο που υπήρξαν εμβρυοτοξικές δράσεις (από δόση 100 mg ανά kg σωματικού βάρους). Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα στους επίμυες και δεν επηρέασε την περι-/μεταγεννητική ανάπτυξη των απογόνων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου:

Ποβιδόνη (Kollidon K-30) (E 1201)

Λαυρυλοθειικό νάτριο (E 487)

Άμυλο αραβοσίτου

Στεατικό μαγνήσιο (E 572)

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη (E 441)

Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο φύλλο PVC με φύλλο κυψέλης αλουμινίου συσκευασμένο σε χαρτονένια κουτιά.

Τα καψακία είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες των 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 και 120 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις απόρριψης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ