

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. Xxxx/2013/01-02-03-04-05-06-07-08

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gelatinoasă conține acid ursodeoxicolic 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase de culoare albă (mărimea „0”) care conțin o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul cirozei biliare primitive (CBP) la pacienți fără ciroză decompensată.
- Dizolvarea calculilor biliari radiotransparenți al căror diametru nu depășește 15 mm la pacienți cu veziculă biliară funcțională și la care tratamentul chirurgical nu este indicat.
- Copii și adolescenți: tulburare Hepatobiliar asociate cu fibroza chistica la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani

4.2 Doze și mod de administrare

Nu există restricții legate de vârstă cu privire la administrarea Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule. Pentru pacienții cu greutate mai mică decât 47 kg sau la pacienții care nu pot înghiți Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule sunt disponibile alte formulări farmaceutice (suspensie).

Pentru diferite indicații este recomandată următoarea doză zilnică:

Pentru tratamentul cirozei biliare primitive (CBP)

Stadiul I-III

Doza zilnică depinde de greutatea corporală și este cuprinsă între 3 și 7 capsule (12-16 mg acid ursodeoxicolic pe kg greutate corporală).

În timpul primelor 3 luni de tratament, Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule trebuie administrat în doze divizate pe parcursul întregii zile. Dacă funcția hepatică se ameliorează, doza zilnică totală poate fi administrată o dată pe zi, în timpul serii.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg/kg greutate corporală)	Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule			
		Primele 3 luni			Ulterior
		Dimineața	După-amiaza	Seara	Seara (o dată pe zi)
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
Peste 110		2	2	3	7

Stadiul IV:

În cazul creșterii concentrațiilor plasmatice de bilirubină (> 40 μg/l; conjugată), inițial trebuie să se administreze numai jumătate din doza normală (vezi dozajul pentru stadiile I - III), (acid ursodeoxicolic 6 - 8 mg pe kg greutate corporală și zi, echivalent cu aproximativ 2 - 3 capsule de Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd).

Prin urmare, funcția hepatică trebuie monitorizată strict timp de mai multe săptămâni (o dată la intervale de 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni). Dacă nu există o deteriorare a funcției hepatice (FA, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubină) și dacă nu apare creșterea pruritului, doza poate fi crescută ulterior până la doza obișnuită. Cu toate acestea, funcția hepatică trebuie din nou monitorizată strict timp de câteva săptămâni. Din nou, dacă nu apare o deteriorare a funcției renale, pacientul poate fi menținut cu o doză normală pe termen lung.

Pacienților cu ciroză biliară primitivă (stadiul IV) fără o creștere a bilirubinemiei li se poate administra imediat doza inițială normală (vezi stadiile I - III).

Cu toate acestea, monitorizarea strictă a funcției hepatice, așa cum este descris mai sus, este de asemenea indicată în asemenea cazuri; tratamentul cirozei biliare primitive va trebui evaluat cu regularitate, pe baza rezultatelor analizelor funcției hepatice (în laborator) și datelor clinice.

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu puțin lichid. Trebuie avut grijă să fie administrate cu regularitate.

Dizolvarea calculilor biliari:

Adulți: Aproximativ 10 mg acid ursodeoxicolic (AUDC) pe kg greutate corporală pe zi, în funcție de:

- până la 60 kg: 2 capsule
- 61-80 kg: 3 capsule
- 81-100 kg: 4 capsule
- peste 100 kg: 5 capsule

Capsulele trebuie înghițite cu puțin lichid, seara, înainte de culcare. Trebuie avut grijă să fie administrate cu regularitate.

Pe baza experienței acumulate până în prezent, durata procesului de dizolvare a calculilor atunci când se administrează acid ursodeoxicolic este cuprinsă între 6 luni și 2 ani, în funcție de dimensiunile inițiale ale calculilor. Pentru evaluarea adecvată a rezultatului terapeutic, la începerea tratamentului este necesară determinarea exactă a dimensiunii calculilor existenți, urmată de monitorizarea periodică a acestora, de exemplu la intervale de 3 - 4 luni, prin radiografii și/sau ecografii noi.

La pacienții la care calculii nu au scăzut în dimensiuni după șase luni de tratament cu dozele

menționate, se recomandă determinarea indicelui litogen biliar, prin probe duodenale. Dacă bila are un indice $> 1,0$, este puțin probabil să se obțină un rezultat favorabil și este preferabil să se ia în considerare o formă diferită de tratament a litiazei biliare. Tratamentul trebuie continuat 3 - 4 luni după ce ecografia de urmărire a confirmat dizolvarea completă a calculilor biliari. Întreruperea tratamentului timp de 3 - 4 săptămâni duce la o revenire a suprasaturării bilei și prelungește durata generală a tratamentului. Întreruperea tratamentului după dizolvarea calculilor biliari poate fi urmată de o recădere.

Persoane vârstnice: Nu există indicații care să sugereze faptul că este necesară orice modificare a dozei de la adulți, totuși trebuie avute în vedere precauțiile relevante.

Copii și adolescenți: Copiii cu fibroza chistica cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani: 20 mg / kg / zi în 2-3 doze divizate, cu o creștere suplimentară de 30 mg / kg / zi, dacă este necesar

4.3 Contraindicații

Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule nu trebuie utilizat la pacienți cu:

- inflamație acută a veziculei biliare sau a tractului biliar
- obstrucție a tractului biliar (ocluzie a ductului biliar comun sau a ductului cistic)
- episoade frecvente de colică biliară
- calculi biliari calcificați, radio-opaci
- afectare a contractilității veziculei biliare
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Copii și adolescenți: portoenterostomy nereușită sau fără recuperarea bilă bun curge la copii cu atrezie biliara

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule trebuie administrat sub supraveghere medicală.

Pe parcursul primelor 3 luni de tratament, parametrii funcției hepatice AST (TGO), ALT (TGP) și γ -GT trebuie monitorizați de către medic la intervale de 4 săptămâni și ulterior la intervale de 3 luni.

Pe lângă faptul că permite identificarea pacienților care răspund la tratament și a celor care nu răspund la tratament, dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament pentru ciroză biliară primară, această monitorizare poate permite de asemenea detectarea unei posibile deteriorări a funcției hepatice, în special la pacienții cu ciroză biliară primitivă.

Când se administrează pentru dizolvarea calculilor biliari colesterolici:

Pentru evaluarea progresului terapeutic și pentru detectarea oportună a oricărei calcificări a calculilor biliari, în funcție de dimensiunea calculilor, vezicula biliară trebuie vizualizată (colecistografie orală) în întregime și prin imagini ale ocluziei în ortostatism și în poziție supină (control ecografic) la 6 - 10 luni după începerea tratamentului.

Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule nu trebuie administrat dacă vezicula biliară nu poate vizualizată prin imagini radiografice sau în caz de calculi biliari calcificați, afectare a contractilității veziculei biliare sau episoade frecvente de colică biliară.

Când se administrează pentru tratamentul stadiului avansat de ciroză biliară primitivă:

În cazuri foarte rare s-a observat decompensarea cirozei hepatice, care a regresat parțial după întreruperea tratamentului.

Dacă apare diaree, doza poate fi redusă și în cazuri de diaree persistentă, tratamentul trebuie întrerupt.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule nu trebuie administrat concomitent cu colestiramină, colestipol sau antiacide care conțin hidroxid de aluminiu și/sau smectită (oxid de aluminiu), deoarece aceste medicamente leagă acidul ursodeoxicolic în intestin și inhibă prin urmare absorbția și eficacitatea acestuia. În cazul în care este necesară administrarea unui medicament care conține aceste substanțe, acesta trebuie administrat cu cel puțin 2 ore înainte de administrarea Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule.

Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule poate crește absorbția ciclosporinei din intestin. La pacienții cărora li se administrează tratament cu ciclosporină, concentrațiile plasmatice ale acestei substanțe trebuie verificate, prin urmare, de către medic, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată, dacă este necesar.

În cazuri izolate, Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule poate scădea absorbția ciprofloxacinei.

S-a demonstrat că Acidul ursodeoxicolic scade concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale antagonistului de calciu, nitrendipina.

S-a raportat de asemenea o scădere a efectului terapeutic al dapsonei.

Aceste observații, împreună cu datele in vitro, indică posibilitatea ca acidul ursodeoxicolic să aibă un efect inductor asupra enzimelor citocromului P450 3A. Cu toate acestea, studiile clinice controlate au arătat că acidul ursodeoxicolic nu prezintă un efect inductor relevant asupra enzimelor citocromului P450 3A.

Hormonii estrogeni și medicamentele hipocolesterolemizante, cum este clofibratul, pot accentua litiaza biliară, având un efect contrar acidului ursodeoxicolic, care este utilizat pentru dizolvarea calculilor biliari.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind administrarea acidului ursodeoxicolic, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale au evidențiat un efect teratogen în timpul primei faze de gestație (vezi pct. 5.3, „Efecte toxice asupra funcției de reproducere”). Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care acest lucru este absolut necesar. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie tratate numai dacă utilizează metode contraceptive eficiente: se recomandă măsuri contraceptive orale ne hormonale sau cu conținut scăzut de estrogeni. Cu toate acestea, la pacientele cărora li se administrează Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule pentru dizolvarea calculilor biliari, trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive ne hormonale, deoarece contraceptivele orale hormonale pot crește litiaza biliară.

Înainte de începerea tratamentului trebuie exclusă posibilitatea de apariție a unei sarcini.

Nu se cunoaște dacă acidul ursodeoxicolic se elimină în laptele uman. Prin urmare, Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule nu trebuie administrat în timpul alăptării. Dacă tratamentul cu Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd 250 mg capsule este necesar, se impune încetarea alăptării sugarului cu lapte matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acid ursodeoxicolic Strides Arcolab International Ltd nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare / Cu frecvență necunoscută (< 1/10000, care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: scaune păstoase sau diaree (raportată din studiile clinice).

Foarte rare: durere abdominală severă la nivelul părții superioare a abdomenului (în timpul tratamentului cirozei biliare primitive).

Cu frecvență necunoscută: vărsături.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: calcificarea calculilor biliari, decompensarea cirozei hepatice (în timpul tratamentului stadiilor avansate de ciroză biliară primitivă), care a regresat parțial după întreruperea tratamentului.

Cu frecvență necunoscută: creșterea concentrațiilor plasmatice de fosfatază alcalină, γ -GT și bilirubină (la pacienți cu stadiu avansat de CBP).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rare:urticarie.

Cu frecvență necunoscută: exacerbarea pruritului (după începerea administrării AUDC la pacienții cu ciroză).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9. Supradozaj

În caz de supradozaj poate apărea diaree. În general, alte simptome de supradozaj nu sunt probabile, deoarece absorbția acidului ursodeoxicolic scade pe măsura creșterii dozei și prin urmare se excretă o cantitate mai mare prin materii fecale.

Nu sunt necesare contramăsuri, iar consecințele diareei trebuie tratate simptomatic, cu restabilirea echilibrului hidro-electrolitic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Codul ATC: A05AA02, Produse pe bază de acid biliar

Acizii biliari reprezintă componente importante ale bilei și au un rol important în stimularea producției de bilă. Acizii biliari sunt de asemenea importanți pentru menținerea colesterolului dizolvat în bilă. La persoanele sănătoase, raportul dintre concentrațiile de colesterol și acizii biliari la nivelul veziculei biliare permite menținerea colesterolului sub formă dizolvată pentru cea mai mare parte a zilei. Prin urmare, nu se pot forma calculi biliari (bila nu este litogenă). La pacienții cu calculi colesterolici la nivelul veziculei biliare, acest raport este modificat iar bila este suprasaturată

cu colesterol (bila este litogenă). După un anumit timp, acest lucru poate provoca precipitarea cristalelor de colesterol și formarea calculilor biliari. Acidul ursodeoxicolic poate converti bila litogenă în bilă nelitogenă și de asemenea dizolvă treptat calculii biliari colesterolici.

Studiile privind efectul acidului ursodeoxicolic asupra colestazei la pacienți cu tulburări ale drenajului biliar și asupra simptomelor clinice la pacienți cu ciroză biliară au arătat un declin rapid al simptomelor de colestază la nivel sanguin (determinat prin creșterea concentrațiilor de fosfatază alcalină (FA), gamma-GT și bilirubină) și prurit, ca și o scăderii a oboselii la majoritatea pacienților.

Copii și adolescenți

fibroza chistica

Din rapoarte clinice experiență pe termen lung de până la 10 ani și mai mult este disponibil cu tratament UDCA la copii și adolescenți care suferă de fibroza chistica afecțiuni hepato-biliare asociate (CFAHD). Există dovezi că tratamentul cu UDCA poate reduce proliferarea de canal biliar, progresie oprirea de daune histologice și chiar inversa modificări hepato-biliare în cazul dat la stadiu incipient de CFAHD. Tratamentul cu UDCA trebuie început cât mai curând diagnosticul de CFAHD se face în scopul de a optimiza eficacitatea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acidul ursodeoxicolic apare în mod natural în organism. Atunci când se administrează pe cale orală, este absorbit rapid și complet. Se leagă în proporție de 96-98% de proteinele plasmatică și este extras în mod eficient de către ficat și excretat în bilă, sub formă de conjugați cu glicină și taurină. Unii conjugați sunt deconjugați și reabsorbiți la nivel intestinal. Conjugații pot fi de asemenea dehidroxilați până la acid litocolic, care este parțial absorbit, transformat în sulfați de către ficat și excretat prin tractul biliar.

5.3 Date preclinice de siguranță

a) Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută la animale nu au evidențiat nicio leziune de tip toxic.

b) Toxicitate cronică

Studiile de toxicitate subcronică la maimuță au demonstrat efecte hepatotoxice la grupurile cărora li s-au administrat doze mari, incluzând modificări funcționale (de exemplu modificări ale enzimelor hepatice) și modificări morfologice, cum sunt proliferarea ductului biliar, focarele inflamatorii portale și necroza hepatocelulară. Aceste efecte toxice sunt cel mai probabil atribuibile acidului litocolic, un metabolit al acidului ursodeoxicolic, care la maimuțe - spre deosebire de om - nu este detoxificat. Experiența clinică confirmă faptul că efectele hepatotoxice descrise nu par a prezenta relevanță la om.

c) Potențial carcinogen și mutagen

La doze de 3,2 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, pe baza ariei suprafeței corporale, AUDC a produs o creștere a frecvenței feocromocitoamelor la nivelul medulosuprarenalei la femelele de șobolan, într-un studiu pe toată durata vieții (2,5 ani). Studiile cu durată de doi ani efectuate la șoarece și șobolan nu au evidențiat un potențial carcinogen. Atunci când acidul litocolic, un metabolit, a fost administrat concomitent cu un medicament carcinogen, s-a observat un efect de stimulare a apariției tumorii. Relevanța clinică a acestor date nu este cunoscută.

Testele toxicologice genetice *in vitro* și *in vivo*, efectuate cu acid ursodeoxicolic, au fost negative.

Testele efectuate cu acid ursodeoxicolic nu au evidențiat dovezi relevante privind un efect mutagen.

d) Efecte toxice asupra funcției de reproducere

În studiile efectuate la șobolani, malformațiile cozii au apărut după o doză de acid ursodeoxicolic de 2000 mg pe kg greutate corporală. La șobolan nu s-au descoperit efecte teratogene, cu toate că au existat efecte embriotoxice (de la o doză de 100 mg pe kg greutate corporală). La șobolan, acidul ursodeoxicolic nu a prezentat niciun efect și nu a afectat dezvoltarea peri-/post-natală a puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Povidonă (Kollidon K-30) (E1201)

Laurilsulfat de sodiu (E487)

Amidon din porumb

Stearat de magneziu (E572)

Învelișul capsulei:

Gelatină (E441)

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Film incolor din PVC cu folie blister din aluminiu, ambalat în cutii de carton.

Capsulele sunt disponibile în ambalaje cu 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 și 120 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Strides Arcolab International Limited

Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford, Hertfordshire WD 189 SS

Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Xxxx/2014/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Ianuarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2013