

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá želatínová kapsula obsahuje 250 mg ursodeoxycholovej kyseliny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biela tvrdá želatínová kapsula (veľkosti „0“) obsahujúca biely až sivobiely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba primárnej biliárnej cirhózy (PBC) u pacientov bez dekompenzovanej cirhózy.
- Rozpúšťanie rádiolucentných cholesterolových žlčových kameňov s priemerom do 15 mm u pacientov s funkčným žlčníkom, u ktorých chirurgická liečba nie je indikovaná.
- Deti a dospelujúci: Hepatobiliár porucha spojená s cystickou fibrózou u detí vo veku od 6 rokov do 18 rokov

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na užívanie Ursodeoxycholovej kyseliny Strides 250 mg tvrdé kapsuly nie sú stanovené žiadne vekové obmedzenia. U pacientov, ktorí vážia menej ako 47 kg alebo u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať Ursodeoxycholovú kyselinu Strides 250 mg tvrdé kapsuly, sú dostupné iné liekové formy (suspensia).

Pri ďalších indikáciách sa odporúča nasledujúca denná dávka:

Liečba primárnej biliárnej cirhózy (PBC)

Štádium I–III

Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje sa od 3 do 7 kapsúl (12–16 mg ursodeoxycholovej kyseliny na kg telesnej hmotnosti).

Počas prvých 3 mesiacov liečby sa musí Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly užívať v rozdelených dávkach v priebehu dňa. Ak sa zlepší funkcia pečene, celková denná dávka sa môže užiť raz denne večer.

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg/kg telesnej hmotnosti)	Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly			
		<b>Prvé 3 mesiace</b>			<b>Následne</b>
		Ráno	Napoludnie	Večer	Večer (raz denne)
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
Viac ako 110		2	2	3	7

#### Štádium IV:

V kombinácii so zvýšenými sérovými hladinami bilirubínu (> 40 µg/l; konjugovaný) sa na začiatok musí podať len polovica normálnej dávky (pozri dávkovanie pre štádium I–III), (6–8 mg ursodeoxycholovej kyseliny na kg telesnej hmotnosti denne, čo zodpovedá približne 2 až 3 tvrdým kapsuliam Ursodeoxycholovej kyseliny Strides 250 mg).

Potom sa musí funkcia pečene starostlivo sledovať počas niekoľkých týždňov (raz za 2 týždne počas 6 týždňov). Ak sa nezhoršia pečenevé funkcie (AP, ALT, AST, gama-GT, bilirubín) a ak sa nevyskytne zvýšený pruritus, môže sa dávkovanie ďalej zvýšiť na obvyklú hladinu. Funkcia pečene sa však musí znovu starostlivo sledovať po niekoľko týždňov. Znovu, ak sa nedostaví zhoršenie pečeneových funkcií, pacienta možno dlhodobo udržiavať na normálnej dávke.

Pacienti s primárnou biliárnou cirhózou (štádium IV) bez zvýšených hladín sérového bilirubínu smú dostať ihneď normálnu úvodnú dávku (pozri dávkovanie pri štádiu I–III).

V takýchto prípadoch sa však podobne vyžaduje dôsledné sledovanie funkcie pečene opísané vyššie; liečba primárnej biliárnej cirhózy sa musí pravidelne vyhodnocovať na základe pečeneových (laboratórnych) hodnôt a klinických nálezov.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé s trochou tekutiny. Je treba dbať na to, aby sa zabezpečilo pravidelné užívanie kapsúl.

#### Rozpúšťanie žlčových kameňov:

*Dospelí:* Približne 10 mg ursodeoxycholovej kyseliny (UDCA = ursodeoxycholic acid) na kg telesnej hmotnosti denne podľa:

- do 60 kg: 2 kapsuly

- 61–80 kg: 3 kapsuly
- 81–100 kg: 4 kapsuly
- viac ako 100 kg: 5 kapsúl

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapiť trochou tekutiny večer pred spaním. Je treba dbať na to, aby sa užívali pravidelne.

Podľa doterajších skúseností rozpúšťanie žlčových kameňov ursodeoxycholovou kyselinou trvá 6 mesiacov až 2 roky podľa toho, aká je počiatočná veľkosť kameňov. Pre správne vyhodnotenie liečebného výsledku je potrebné na začiatku liečby čo najpresnejšie určiť veľkosť existujúcich kameňov a ďalej ju pravidelne sledovať, napríklad každé 3 až 4 mesiace pomocou RTG a/alebo ultrazvukových skenov.

U pacientov, ktorých kamene sa pri danom dávkovaní 6 mesiacov od začiatku liečby nezmenšili, odporúča sa stanoviť biliárny litogénny index na základe duodenálnych vzoriek. Ak má žlč index > 1,0, je nepravdepodobné, že by sa dal dosiahnuť kladný výsledok, a potom je lepšie uvážiť inú formu liečby žlčových kameňov. Liečba musí pokračovať 3 až 4 mesiace potom, čo ultrazvukové vyšetrenie potvrdilo úplné rozpustenie žlčových kameňov. Prerušenie liečby na 3–4 týždne vedie k obratu supersaturácie žlčou a predlžuje celkové trvanie liečby. Po prerušení liečby pred rozpustením žlčových kameňov môže nasledovať relaps.

*Starší ľudia:* Nie sú dôkazy, ktoré by poukazovali na nutnosť akejkoľvek zmeny dávky pre dospelých, majú sa však zohľadniť relevantné opatrenia.

*Deti a dospievajúci:* Deti s cystickou fibrózou vo veku od 6 rokov do 18 rokov: 20 mg / kg / deň v 2-3 dielčích dávkach, s ďalším zvýšením na 30 mg / kg / deň, v prípade potreby

### 4.3 Kontraindikácie

Ursodeoxycholovú kyselinu Strides 250 mg tvrdé kapsuly nemajú užívať pacienti s:

- akútnym zápalom žlčníka alebo žlčovodu,
- oklúziou biliárneho traktu (oklúziou celého žlčovodu alebo vývodu žlčníka),
- častými epizódami biliárnej koliky,
- RTG-kontrastne zväpnenými žlčovými kameňmi,
- oslabenou kontraktilitou žlčníka,
- precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Deti a dospievajúci: Neúspešné portoenterostomy využitím alebo bez využitia dobrého prietoku žlče u detí s biliárna atrezia

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly sa musí užívať pod lekársnym dohľadom.

Lekár má počas prvých 3 mesiacov liečby monitorovať funkčné parametre pečene AST (SGOT), ALT (SGPT) a  $\gamma$ -GT raz za 4 týždne, potom každé 3 mesiace. Okrem toho, že monitorovanie umožní identifikovať medzi pacientmi liečenými na primárnu biliárnu cirhózu pacientov, čo odpovedajú na liečbu a tých, ktorí neodpovedajú, umožní tiež včas zachytiť potenciálne poškodenie pečene, najmä u pacientov s pokročilým štádiom primárnej biliárnej cirhózy.

Pri použití na rozpustenie cholesterolových žlčových kameňov:

Aby sa vyhodnotil pokrok liečby a pre včasnú detekciu akejkoľvek kalcifikácie žlčových kameňov závislej od veľkosti kameňa, sa má žlčník 6–10 mesiacov po začiatku liečby vizuálne vyšetriť (perorálnou cholecystografiou) s celkovými a oklúznymi náhľadmi v polohe stojmo a ležmo (kontrola ultrazvukom).

Ak sa žlčník nedá vizuálne vyšetriť na RTG snímkach, alebo pri kalcifikovaných žlčových kameňov, pri narušenej kontraktilite žlčníka alebo pri častých epizódach biliárnej koliky sa Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly nesmie užívať.

Pri použití na liečbu pokročilého štádia primárnej biliárnej cirhózy:

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola pozorovaná dekompenzácia hepatálnej cirhózy, ktorá po prerušení liečby čiastočne ustúpila.

Ak sa vyskytne hnačka, musí sa dávka znížiť a v prípade perzistujúcej hnačky sa liečba musí vysadiť.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly sa nesmie podávať zároveň s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidmi obsahujúcimi hydroxid hlinitý a/alebo smektit (oxid hlinitý), pretože tieto liečivá viažu ursodeoxycholovú kyselinu v čreve, a tým inhibujú jej absorpciu a účinnosť. Ak by bolo nutné použitie lieku obsahujúceho niektorú z týchto látok, musí sa užiť aspoň 2 hodiny pred alebo po užití Ursodeoxycholovej kyseliny Strides 250 mg tvrdé kapsuly.

Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly môže zvýšiť absorpciu cyklosporínu z čreva. U pacientov liečených cyklosporínom musí lekár kontrolovať koncentráciu tohto liečiva v krvi a ak je to nevyhnutné, treba upraviť dávku cyklosporínu.

V ojedinelých prípadoch Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly môže znížiť absorpciu ciprofloxacínu.

Ukázalo sa, že ursodeoxycholová kyselina znižuje maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) a plochu pod krivkou (AUC) kalciového antagonistu nitrendipínu.

Bola tiež zaznamenaná interakcia s následným znížením liečebného účinku dapsónu.

Tieto pozorovania spolu s *in vitro* nálezmi by mohli naznačovať potenciál ursodeoxycholovej kyseliny indukovať enzýmy cytochrómu P450 3A. Kontrolované klinické skúšania však ukázali, že ursodeoxycholová kyselina nemá relevantný indukčný efekt na enzýmy cytochrómu P450 3A.

Estrogénne hormóny a liečivá znižujúce cholesterol v krvi ako klofibrát môžu zvýšiť biliárnu litiázu, čo je opačný účinok, ako má ursodeoxycholová kyselina používaná na rozpúšťanie žlčových kameňov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Nie sú dostupné dostatočné údaje týkajúce sa použitia ursodeoxycholovej kyseliny, najmä v prvom trimestri gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali teratogénny účinok v skorom štádiu gravidity (pozri časť 5.3, Reprodukčná toxicita). Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ženy v reprodukčnom veku možno liečiť, len ak súčasne používajú spoľahlivú antikoncepciu: odporúča sa nehormonálna antikoncepcia alebo perorálna antikoncepcia s nízkou dávkou estrogénu. Pacientky, ktoré užívajú Ursodeoxycholovú kyselinu Strides 250 mg tvrdé kapsuly na rozpúšťanie žlčových kameňov, však majú používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu, pretože hormonálna perorálna antikoncepcia môže zvyšovať biliárnu litiázu.

Pred začiatkom liečby sa musí vylúčiť možnosť gravidity .

Nie je známe, či sa ursodeoxycholová kyselina vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé kapsuly nemá užívať počas laktácie. Ak je liečba Ursodeoxycholovou kyselinou Strides 250 mg tvrdé kapsuly nevyhnutná, dojčenie sa musí prerušiť.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ursodeoxycholová kyselina Strides nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov je založené na nasledujúcich údajoch o frekvencii výskytu:  
**veľmi časté ( ≥ 1/10)**

**časté ( ≥ 1/100 až < 1/10)**

**menej časté ( ≥ 1/1 000 až <1/100)**

**zriedkavé ( ≥ 1/10 000 až <1/1 000)**

**veľmi zriedkavé/neznáme (< 1/10 000/neznáme z dostupných údajov)**

*Poruchy gastrointestinálneho traktu:*

Časté: bledá stolica alebo hnačka (hlásené z klinických skúšaní).

Veľmi zriedkavé: silná bolesť na pravej hornej strane brucha (počas liečby primárnej biliárnej cirhózy).

Frekvencia neznáma: vracanie.

*Poruchy pečene a žlčových ciest:*

Veľmi zriedkavé: kalcifikácia žlčových kameňov, dekompenzácia cirhózy pečene (počas liečby pokročilých štádií primárnej biliárnej cirhózy), ktorá čiastočne ustúpila po ukončení liečby.

Frekvencia neznáma: zvýšenie sérologických hladín alkalickéj fosfatázy,  $\gamma$ -GT a bilirubínu (u pacientov s pokročilým štádiom PBC).

*Poruchy kože a podkožného tkaniva:*

Veľmi zriedkavé: urtikária.

Neznáme: exacerbácia pruritu (po začiatku podávania UDCA u pacientov s cirhózou).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

Pri predávkovaní sa môžu vyskytnúť hnačky. Vo všeobecnosti iné príznaky predávkovania nie sú pravdepodobné, pretože zvyšovanie dávky ursodeoxycholovej kyseliny znižuje absorpciu, a preto sa viac vylúči stolicou.

Nie sú potrebné žiadne protopatrenia a následky hnačky sa musia liečiť symptomaticky obnovením rovnováhy tekutín a elektrolytov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

ATC kód: A05AA02, Liečivá na žlčové cesty a pečeň, lieky obsahujúce žlčové kyseliny

Žlčové kyseliny sú najdôležitejšími zložkami žlče a hrajú úlohu pri stimulácii tvorby žlče. Žlčové kyseliny sú tiež dôležité na to, aby rozpustili cholesterol v žlči. U zdravých jedincov je pomer medzi koncentraciami cholesterolu a žlčových kyselín v žlčníku taký, že sa cholesterol najviac rozpúšťa počas dňa. Takto sa nemôžu tvoriť žlčové kamene (žlč nie je litogénna). U pacientov s cholesterolovými kameňmi v žlčníku sa tento pomer zmenil a žlč je presýtená cholesterolom (žlč je litogénna). Po istom čase to môže zapríčiniť precipitácie cholesterolových kryštálov a tvorbu žlčových kameňov. Ursodeoxycholová kyselina môže premeniť litogénnu žlč na nelitogénnu a tiež postupne rozpustiť cholesterolové žlčové kamene.

Štúdie účinku ursodeoxycholovej kyseliny na cholestázu u pacientov s poruchou drenáže žlčových ciest a na klinické symptómy u pacientov s biliárnou cirhózou ukázali rýchly pokles cholestatických symptómov v krvi (meraných zvýšenými hladinami alkalickéj fosfatázy (AP), gamma-GT a bilirubínu) a pruritu, ako aj zníženú únavu u väčšiny pacientov.

#### Deti a dospelí

cystická fibróza

Z klinickej správy dlhodobých skúseností až 10 rokov a viac je k dispozícii s UDCA liečby u detských pacientov trpiacich cystickou fibrózou spojených pečene a žlčových ciest (CFAHD). Existujú dôkazy, že liečba UDCA môže znížiť žlčovodu proliferáciu, halt progresiu histologické

poškodenie, a dokonca zvrátiť pečeňovo-žlčové zmeny, ak s ohľadom na počiatočnú fázu CFAHD. Liečba by sa mala začať UDCA akonáhle diagnóza CFAHD je, aby sa optimalizovala účinnosť liečby.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ursodeoxycholová kyselina sa prirodzene vyskytuje v tele. Po perorálnom podaní sa rýchlo a úplne absorbuje. Z 96–98 % je viazaná na plazmatické proteíny a účinne extrahovaná v pečeni a vylúčená do žlče vo forme konjugátov glycínu a taurínu. V čreve sa niektoré konjugáty dekonjugujú a reabsorbujú. Konjugáty sa môžu tiež dehydroxylovať na kyselinu lithocholovú, ktorej časť sa absorbuje, sulfátuje v pečeni a vylúči žlčovými cestami.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

### a) Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity na zvieratách neodhalili žiadne toxické poškodenia.

### b) Chronická toxicita

Štúdie subchronickej toxicity u opíc preukázali v skupinách, ktoré dostávali vysoké dávky, hepatotoxické účinky, vrátane funkčných zmien (napr. zmien pečeňových enzýmov) a morfológických zmien, ako je proliferácia žlčovodov, portálne zápalové infiltráty a hepatocelulárna nekróza. Tieto toxické účinky sú s veľkou pravdepodobnosťou spôsobené kyselinou lithocholovou, metabolitom ursodeoxycholovej kyseliny, ktorá – na rozdiel od ľudí – nie je detoxikovaná. Klinické skúsenosti potvrdili, že opísané hepatotoxické účinky nemajú u ľudí zjavný význam.

### c) Kancerogénny a mutagénny potenciál

Pri 3,2-krát vyšších dávkach ako je odporúčaná maximálna dávka pre človeka odvodená z povrchu tela, UDCA spôsobila zvýšený výskyt feochromocytómov z drene nadobličiek u potkaních samíc v celoživotnej štúdii (2,5 roka). Dvojročné štúdie na myšiach a potkanoch neodhalili žiadne dôkazy karcinogénneho potenciálu. Keď bol metabolit, kyselina lithocholová, podávaný s karcinogénnou látkou, bol pozorovaný účinok podporujúci tvorbu nádorov. Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

*In vitro* a *in vivo* genetické toxikologické testy s ursodeoxycholovou kyselinou boli negatívne.

Testy s ursodeoxycholovou kyselinou neodhalili žiadne relevantné dôkazy mutagénneho účinku.

### d) Reprodukčná toxicita

V pokusoch na potkanoch sa po dávke 2 000 mg ursodeoxycholovej kyseliny na kg telesnej hmotnosti vyskytli malformácie chvosta. U králikov sa nezistili žiadne teratogénne účinky, hoci boli pozorované embryotoxické účinky (od dávky 100 mg/kg telesnej hmotnosti).

Ursodeoxycholová kyselina nemala žiadne účinky na plodnosť potkanov a neovplyvnila peri-/postnatálny vývoj potomstva.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

### *Obsah kapsuly:*

povidón (Kollidon k-30) (E1201)

laurylsulfát sodný (E487)

kukuričný škrob

magnéziumstearát (E572)

### *Obal kapsuly:*

želatína (E441)

oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Bezfarebná fólia z PVC s hliníkovou blistrovou fóliou balená v kartónových škatuliach.

Kapsuly sú dostupné v baleniach po 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 a 120 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Strides Arcolab International Limited  
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford,  
Hertfordshire WD 189 SS  
Veľká Británia

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

43/0175/14-S



**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**