

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá želatinová tobolka obsahuje acidum ursodeoxycholicum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé tvrdé želatinové tobolky (velikost „0”) obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba primární biliární cirhózy (PBC) u pacientů bez dekompenzované cirhózy.
- Rozpouštění RTG nekontrastních cholesterolových žlučových kamenů, které nejsou větší než 15 mm v průměru, u pacientů s funkčním žlučníkem a u kterých není indikována chirurgická léčba.
- Pediatrická populace: Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí ve věku od 6 do 18 let věku

4.2 Dávkování a způsob podání

Neexistují žádná věková omezení pro užívání přípravku Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky. U pacientů s hmotností menší než 47 kg nebo u pacientů, kteří nejsou schopni polykat přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky, jsou k dispozici jiné lékové formy (suspenze).

Následující denní dávka je doporučena pro různé indikace:

K léčbě primární biliární cirhózy (PBC)

Stádium I-III

Denní dávka je závislá na tělesné hmotnosti a podává se v rozmezí od 3 do 7 tobolek (12-16 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti).

Během prvních 3 měsíců léčby přípravkem Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky by měly být tobolky podávány ve formě dílčích dávek po celý den. Jestliže se funkce jater zlepšuje, může být celková denní dávka užívána jednou denně večer.

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky			
		<u>První 3 měsíce</u>			Následně
		Ráno	Odpoledne	Večer	Večer (jednou denně)
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
Více než 110		2	2	3	7

Stádium IV:

V kombinaci se zvýšenou hladinou sérového bilirubinu (> 40 µg/l; konjugovaný), má být podána nejprve polovina normální dávky (viz dávkování pro stádium I-III), (6-8 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti za den, což odpovídá přibližně 2-3 tvrdým tobolkám přípravku Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky).

Funkci jater je potom třeba pečlivě sledovat po dobu několika týdnů (jednou za 2 týdny po dobu 6 týdnů). Pokud nejsou známky poruchy funkce jater (ALP, ALT, AST, GGT, bilirubin) a nedojde-li ke zvýšenému svědění, může být dávkování zvýšeno na obvyklou úroveň. Funkce jater se však má opět pečlivě sledovat po dobu několika týdnů. Ještě jednou, pokud nejsou známky poruchy funkce jater, může být u pacienta v dlouhodobém horizontu zachováno normální dávkování.

Pacienti s primární biliární cirhózou (stádium IV) bez zvýšených hladin sérového bilirubinu mohou dostat normální počáteční dávku okamžitě (viz dávkování ve stádiu I-III).

Pečlivé monitorování funkce jater, jak je popsáno výše, je však v takových případech také vhodné. Léčba primární biliární cirhózy musí být pravidelně hodnocena na základě výsledků jaterních testů (laboratorní) a klinických nálezů.

Tobolky se mají polykat celé a zapít tekutinou. Je třeba zajistit, aby byly užívány pravidelně.

Rozpouštění žlučových kamenů:

Dospělí: Přibližně 10 mg ursodeoxycholové kyseliny na kg tělesné hmotnosti dle následujícího návodu:

- do 60 kg: 2 tobolky
- 61-80 kg: 3 tobolky
- 81-100 kg: 4 tobolky

- více než 100 kg 5 tobolek

Tobolky je třeba polykat celé a zapít tekutinou večer před spaním. Je třeba zajistit, aby byly užívány pravidelně.

Na základě dosavadních zkušeností je doba trvání procesu rozpouštění s použitím kyseliny ursodeoxycholové 6 měsíců až 2 roky v závislosti na počáteční velikosti kamenů. Pro správné vyhodnocení léčebného výsledku je nutné na začátku léčby přesně stanovit velikost existujících kamenů a následně je pravidelně sledovat, například jednou za 3 až 4 měsíce, pomocí nových rentgenových a/nebo ultrazvukových vyšetření.

U pacientů, jejichž kameny se po šesti měsících léčby uvedenou dávkou nezmenšily, se doporučuje, aby se biliární litogenní index určoval pomocí duodenálních vzorků. Pokud má žluč index $> 1,0$, je nepravděpodobné, že lze dosáhnout příznivého výsledku a proto je lepší zvážit jinou formu léčby žlučových kamenů. Léčba musí pokračovat po dobu 3 až 4 měsíce poté, co se ultrazvukovým sledováním potvrdilo úplné rozpuštění žlučových kamenů. Přerušeni léčby na 3-4 týdny vede k návratu přesycení žluči a prodlužuje celkovou dobu trvání léčby. Přerušeni léčby při rozpuštění žlučových kamenů může být následováno relapsem.

Starší pacienti: Nejsou důkazy, že by byla nutná jakákoliv změna dávky pro dospělé, ale je třeba vzít v úvahu příslušná opatření.

Pediatrická populace:

Děti s cystickou fibrózou ve věku od 6 do 18 let věku: 20 mg / kg / den rozděleno na 2 až 3 dávky, s následným zvýšením dávky na 30 mg / kg / den, pokud je to nezbytné.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky se nesmí používat u pacientů s:

- akutním zánětem žlučníku nebo žlučových cest
- neprůchodností žlučových cest (neprůchodnost společného žlučovodu nebo ductus cysticus)
- častými epizodami žlučových kolik
- rentgenkontrastními kalcifikovanými žlučovými kameny
- zhoršenou kontraktilitou žlučníku
- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.
- Pediatrická populace: Neúspěšná porto-enterostomie nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky se má užívat pod lékařským dohledem.

V průběhu prvních 3 měsíců léčby by měly být parametry jaterní funkce, jako jsou AST, ALT a GGT sledovány lékařem každé 4 týdny a pak každé 3 měsíce. Kromě toho, že umožní identifikaci responderů a non-responderů u pacientů léčených pro primární biliární cirhózu, by tato kontrola měla také umožnit včasné odhalení možného zhoršení jater a to zejména u pacientů v pokročilém stádiu primární biliární cirhózy.

Při použití pro rozpouštění žlučových kamenů:

Aby bylo možné zhodnotit dosažený terapeutický pokrok a pro včasnou detekci jakékoli kalcifikace žlučových kamenů v závislosti na velikosti kamene, měl by být žlučník zobrazen (orální cholecystografie) pomocí přehledných snímků a snímků při uzávěru ve stoje a vleže (ultrazvuková kontrola) 6 až 10 měsíců po zahájení léčby.

Pokud není možno zobrazit žlučník na rentgenovém snímku nebo v případech kalcifikovaných žlučových kamenů, zhoršené kontraktility žlučníku nebo častých epizod žlučových kolik, neměl by se přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky používat.

Při použití k léčbě pokročilého stádia primární biliární cirhózy:

Ve velmi vzácných případech byla pozorována dekompenzace jaterní cirhózy, která částečně ustoupila poté, co byla léčba ukončena.

Pokud se objeví průjem, musí být dávka snížena a v případě přetrvávajícího průjmu je třeba léčbu přerušit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky se nemá podávat současně s cholestyraminem, kolestipolem nebo antacidy, které obsahují hydroxid hlinitý a/nebo smektit (oxid hlinitý), protože tyto přípravky vážou kyselinu ursodeoxycholovou ve střevě a tím brání jejímu vstřebávání a účinnosti. Pokud by použití přípravku obsahujícího jednu z těchto látek bylo nezbytné, musí být tento přípravek podáván nejméně 2 hodiny před nebo po podání přípravku Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky.

Přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky může zvýšit absorpci cyklosporinu ze střeva. U pacientů, kteří dostávají léčbu cyklosporinem, by tak měla být koncentrace této látky v krvi kontrolována lékařem a v případě potřeby dávka cyklosporinu upravena.

V ojedinělých případech může přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky snížit vstřebávání ciprofloxacinu.

Bylo prokázáno, že kyselina ursodeoxycholová snižuje maximální koncentraci v plazmě (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendepinu.

Byly také hlášeny interakce týkající se snížení terapeutického účinku dapsonu.

Tato pozorování společně se závěry testů *in vitro* mohou naznačovat potenciál kyseliny ursodeoxycholové indukovat enzymy cytochromu P450 3A. Kontrolované klinické studie však ukázaly, že kyselina ursodeoxycholová nemá žádný relevantní indukční účinek na enzymy cytochromu P450 3A.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, mohou větší měrou napomáhat vzniku žlučových kamenů, což je opačný efekt k působení kyseliny ursodeoxycholové využívaný při rozpouštění žlučových kamenů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o užívání kyseliny ursodeoxycholové zejména v prvním trimestru těhotenství. Studie na zvířatech poskytly důkaz o teratogenním účinku v časných stádiích gestace (viz bod 5.3, Reprodukční toxicita). Přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku by měly být léčeny pouze v případě, že používají účinnou antikoncepci: jsou doporučena nehormonální nebo perorální antikoncepční opatření s nízkým obsahem estrogenů. U pacientů léčených přípravkem Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky pro rozpouštění žlučových kamenů by však měla být užívána účinná nehormonální antikoncepce, protože hormonální perorální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů.

Před zahájením léčby se musí vyloučit možnost těhotenství.

Není známo, zda se ursodeoxycholová kyselina vylučuje do mateřského mléka. Proto by se přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky neměl užívat v období kojení. Pokud je nutná léčba přípravkem Ursodeoxycholová kyselina Strides 250 mg tvrdé tobolky, je třeba kojence odstavit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ursodeoxycholová kyselina Strides nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích o četnostech výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné / není známo ($< 1/10000$ / z dostupných údajů nelze určit)

Gastrointestinální poruchy:

Časté: kašovitá stolice nebo průjem (hlášeno v klinických studiích).

Velmi vzácné: silná bolest v pravé horní části břicha (během léčby primární biliární cirhózy).

Četnost není známa: zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi vzácné: kalcifikace žlučových kamenů, dekompenzace jaterní cirhózy (během léčby pokročilých stádií primární biliární cirhózy), která částečně ustoupila po ukončení léčby.

Četnost není známa: zvýšení sérových hladin alkalické fosfatázy, gama-glutamyl transferázy a bilirubinu (u pacientů s pokročilým stádiem PBC).

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Velmi vzácné: kopřivka.

Není známo: exacerbace pruritu (při zahájení podávání kyseliny ursodeoxycholové u pacientů s cirhózou).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování se může objevit průjem. Obecně platí, že jiné příznaky předávkování jsou nepravděpodobné, protože absorpce kyseliny ursodeoxycholové klesá se stoupající dávkou a ve zvýšené míře se vylučuje stolicí.

Nejsou nutná žádná specifická opatření a následky průjemového onemocnění je třeba léčit symptomaticky obnovením rovnováhy tekutin a elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky obsahující žlučové kyseliny.
ATC kód: A05AA02

Žlučové kyseliny jsou nejdůležitější součástí žluči a hrají roli při stimulaci produkce žluči. Žlučové kyseliny jsou také důležité pro udržení cholesterolu rozpuštěného ve žluči. U zdravých jedinců je poměr mezi koncentrací cholesterolu a žlučových kyselin ve žlučniku takový, že se cholesterol udržuje rozpuštěný po většinu dne. Tak se nemohou tvořit žádné žlučové kameny (žluč je nelitogenní). U pacientů s cholesterovými kameny ve žlučniku se tento poměr změnil a žluč je přesytena cholesterolem (žluč je litogenní). Po určité době může dojít k vysrážení krystalů cholesterolu a vzniku žlučových kamenů. Kyselina ursodeoxycholová může přeměnit litogenní žluč na nelitogenní žluč a také postupně rozpouštět žlučové kameny.

Studie o vlivu kyseliny ursodeoxycholové na cholestázu u pacientů s poruchou drenáže žlučových cest a na základě klinických příznaků u pacientů s biliární cirhózou prokázaly rychlý pokles cholestatických známek v krvi (měřeno zvýšenou hladinou alkalické fosfatázy (ALP), gama-GT a bilirubinu) a pruritu stejně jako snížení únavy u většiny pacientů.

Pediatriká populace

Cystická fibróza

Zkušenosti s léčbou k.ursodeoxycholovou (UDCA) jsou v případě pediatrických pacientů s hepatobiliárními poruchami spojenými s cystickou fibrózou (CFADH) dostupné z klinických studií trvajících až 10 let i déle.

Je doloženo, že léčba pomocí UDCA je schopna omezit proliferaci žlučových, zastavuje progresi histologicky patrného poškození, a dokonce dokáže zvrátit hepato-biliární změny, podává-li se v časných stádiích CFADH. Aby byla léčba co nejúčinnější, je třeba začít s léčbou pomocí UDCA, jakmile je stanovena diagnóza CFADH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina ursodeoxycholová se přirozeně vyskytuje v lidském těle. Po perorálním podání je rychle a úplně vstřebávána. Váže se z 96 – 98 % na plazmatické proteiny a je účinně extrahována játry a vylučována žlučí jako glycinové a taurinové konjugáty. Ve střevě jsou některé z konjugátů dekonjugovány a znovu vstřebávány. Konjugáty mohou být také dehydroxylovány na kyselinu lithocholovou, která se částečně vstřebává, sulfatuje v játrech a vylučuje žlučovými cestami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

Studie akutní toxicity u zvířat neprokázaly žádné toxické poškození.

b) Chronická toxicita

Studie subchronické toxicity u opic ukázaly hepatotoxické účinky ve skupinách, které dostávaly vysoké dávky. Tyto účinky zahrnovaly funkční změny (např. změny jaterních enzymů) a morfologické změny, jako je proliferace žlučových, portální zánětlivá ložiska a hepatocelulární nekróza. Tyto toxické účinky jsou nejvíce přisuzovány kyselině lithocholové, metabolitu kyseliny ursodeoxycholové, která u opic – na rozdíl od lidí – není detoxikována. Klinická zkušenost potvrzuje, že popsané hepatotoxické účinky jsou bez zjevného významu pro člověka.

c) Karcinogenní a mutagenní potenciál

Při dávkách 3,2krát vyšších než doporučená maximální dávka pro člověka na základě velikosti povrchu těla způsobila ursodeoxycholová kyselina zvýšený výskyt feochromocytomů dřeně nadledvin u samic potkanů v celoživotní studii (2,5 roku). Dvouleté studie na myších a potkanech neodhalily žádnou známku potenciální karcinogenity. Při současném podání s karcinogenní látkou byl pozorován vliv metabolitu kyseliny lithocholové podporující vznik nádoru. Klinický význam těchto nálezů není znám.

Genetické toxikologické testy *in vitro* a *in vivo* s kyselinou ursodeoxycholovou byly negativní.

Testy s kyselinou ursodeoxycholovou neodhalily žádné relevantní známky mutagenního účinku.

d) Reprodukční toxicita

Ve studiích u potkanů došlo při dávce 2000 mg kyseliny ursodeoxycholové na kg tělesné hmotnosti k malformaci ocásků. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, ačkoliv se objevily

embryotoxické účinky (při dávce od 100 mg na kg tělesné hmotnosti). Kyselina ursodeoxycholová neměla žádný vliv na fertilitu potkanů a neovlivňovala perinatální ani postnatální vývoj potomků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolek:

povidon (Kollidon K-30) (E1201)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

kukuřičný škrob

magnesium-stearát (E572)

Složení tobolek:

želatina (E441)

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý PVC/Al blistr v kartonové krabičce.

Tobolky jsou k dispozici v baleních po 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 a 120 tobolekách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Strides Arcolab International Limited, Watford, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

43/054/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12.02.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.10.2014