

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Udihep 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholové (UDCA).

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 cholangitidy (PBC) u pacientů bez dekompenzované cirhózy.
- Disoluce cholesterolových radiolucenčních žlučových konkrementů do průměru maximálně 15mm, u pacientů s funkčním žlučníkem, u kterých není indikován chirurgický zákrok.
- Pediatrická populace: Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí a dospívajících od 6 do 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Neexistuje žádné věkové omezení pro používání přípravku Udihep 250 mg tvrdé tobolky. Pro pacienty s hmotností nižší než 47 kg nebo pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat Udihep 250 mg tvrdé tobolky, jsou k dispozici jiné lékové formy (suspenze).

Pro různé indikace se doporučuje následující denní dávka:

Léčba primární biliární cholangitidy (PBC)

Stádium I–III

Denní dávka je závislá na tělesné hmotnosti a činí obvykle 3–7 tobolek denně (12–16 mg ursodeoxycholové kyseliny na kg tělesné hmotnosti).

První 3 měsíce léčby se přípravek Udihep tobolky užívá rozděleně v několika dílčích dávkách během dne. Pokud dojde ke zlepšení parametrů jaterních funkcí, může se celková denní dávka podávat 1x denně večer.

Tělesná	Denní dávka	Udihep 250 mg	
		první 3 měsíce léčby	následně

hmotnost (kg)	(mg/kg tělesné hmotnosti)	ráno	v poledne	večer	večer (1x 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
nad 110		2	2	3	7

Stádium IV:

V kombinaci se zvýšenou hladinou bilirubinu v séru ($> 40 \mu\text{g/l}$; konjugovaný) je třeba nejprve podat pouze polovinu běžné dávky (viz dávkování pro stádia I–III), (6–8 mg ursodeoxycholové kyseliny na kg tělesné hmotnosti a den, což odpovídá přibližně 2 nebo 3 tobolkám přípravku Udihep).

Potom je třeba několik týdnů pečlivě sledovat funkci jater (jednou za 2 týdny po dobu 6 týdnů). Pokud nedojde ke zhoršení funkce jater (ALP, ALT, AST, GGT, bilirubin) ani ke zintenzivnění svědění, lze dávkování dále zvýšit na běžnou úroveň. Potom je však třeba znovu několik týdnů pečlivě sledovat funkci jater. Pokud nedojde ke zhoršení funkce jater ani tentokrát, lze pacientovi dlouhodobě podávat běžnou dávku.

Pacientům s primární biliární cholangitidou (stádium IV) bez zvýšené hladiny bilirubinu v séru lze obvyklou prvotní dávku podávat okamžitě (viz dávkování pro stádia I–III).

I v tomto případě je třeba pečlivě sledovat funkci jater, jak je popsáno výše. Léčbu PBC bude nutné pravidelně vyhodnocovat na pozadí (laboratorních) hodnot jaterních funkcí a klinických nálezů.

Disoluce cholesterolových žlučových konkrementů

Dospělí: přibližně 10 mg ursodeoxycholové kyseliny (UDCA) na kg tělesné hmotnosti za den, což odpovídá:

- do 60 kg tělesné hmotnosti: 2 tobolky
- od 61 do 80 kg tělesné hmotnosti: 3 tobolky
- od 81 do 100 kg tělesné hmotnosti: 4 tobolky
- nad 100 kg tělesné hmotnosti: 5 tobolek

Způsob podání:

Perorální podání.

Tobolky se polykají v celku večer před usnutím a zapíjejí se malým množstvím tekutiny. Je potřeba věnovat pozornost tomu, aby byl přípravek užíván pravidelně.

Na základě dosavadních zkušeností je doba disoluce konkrementů pomocí 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 každé 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. Přerušení léčby na 3–4 týdny vede k návratu přesycení žluči a prodlužuje celkovou dobu trvání léčby. Přerušení léčby při rozpuštění žlučových kamenů může být následováno relapsem.

Starší pacienti:

Neexistují žádné důkazy, které by naznačovaly, že je nutná jakákoli změna v dávkování pro dospělé, ale je třeba vzít v úvahu příslušná bezpečnostní opatření.

Pediatrická populace

Děti a dospívající s cystickou fibrózou ve věku 6 až 18 let: 20 mg/kg/den rozděleně ve 2-3 dávkách, pokud je to nezbytné, lze dávku zvýšit až na 30 mg/kg/den.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Udihep nesmí užívat pacienti s:

- hypersenzitivitou na žlučové kyseliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutním zánětem žlučníku nebo žlučových cest
- okluzí vývodných žlučových cest (okluze choledochu nebo cystiku)
- častými záchvaty biliární koliky
- RTG kontrastními kalcifikovanými žlučovými konkrementy
- porušenou kontraktilitou žlučníku
- pediatrická populace: neúspěšná portoenteroanastomóza nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kyselina ursodeoxycholová musí být užívána pod lékařským dohledem.

V průběhu prvních 3 měsíců léčby má lékař kontrolovat jaterní enzymy (AST (SGOT), ALT (SGPT) a γ -GT) ve čtyřtýdenních intervalech, později každé 3 měsíce. Kromě zjištění, zda pacienti léčení pro PBC reagují na léčbu či nikoli, by toto sledování mělo umožnit včasné rozpoznání potenciálního rizika hepatálního poškození, zvláště u pacientů v pokročilém stádiu PBC.

Při použití u disoluce cholesterolových žlučových kamenů:

Pro zhodnocení účinnosti léčby a včasné zjištění případné kalcifikace konkrementů by se za 6–10 měsíců od zahájení léčby (v závislosti na velikosti konkrementů) měla provést orální cholecystografie s přehlednými snímky ve stoje a vleže nebo sonografie.

V případě, že není možné zobrazit žlučník na rentgenových snímcích nebo v případě kalcifikovaných žlučových kamenů, zhoršené kontraktility žlučníku nebo častých epizod biliární koliky, se kyselina ursodeoxycholová nesmí používat.

Při použití k léčbě pokročilého stádia PBC:

Velmi vzácně byla pozorována dekompenzace jaterní cirhózy, která částečně ustoupila po ukončení léčby.

Průjem

Pokud se objeví průjem, musí se dávka snížit a v případě přetrvávajícího průjmu má být terapie ukončena.

Informace o obsahu sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý a/nebo oxid hlinitý

Kyselina ursodeoxycholová se nemá podávat současně s cholestyraminem, koletipolem nebo antacidy obsahujícími hydroxid hlinitý a/nebo smektit (oxid hlinitý) protože tyto látky vážou kyselinu ursodeoxycholovou ve střevě a tím brání jejímu vstřebávání a účinnosti. Podobně mohou působit i antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo hydroxid hlinitý/křemičitan hořčíku. Pokud je současná léčba přípravkem obsahujícím některou ze zmíněných látek nutná, je třeba, aby jej pacient užil vždy buď 2 hodiny před podáním nebo 2 hodiny po podání kyseliny ursodeoxycholové.

Cyklosporin

Kyselina ursodeoxycholová může zvýšit absorpci cyklosporinu ze střeva. Proto je nutno u pacientů léčených současně cyklosporinem monitorovat koncentrace cyklosporinu v krvi a v případě potřeby upravit jeho dávkování.

Ciprofloxacin

V ojedinělých případech může kyselina ursodeoxycholová snižovat absorpci ciprofloxacinu.

Nitredipin

Bylo prokázáno, že kyselina ursodeoxycholová snižuje maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu.

Dapson

Byla také zaznamenána interakce se snížením léčebného účinku dapsonu.

Cytochrom P450 3A

Tato pozorování společně s *in vitro* nálezy by mohla ukazovat na možnost indukce enzymů cytochromu P450 3A působením kyseliny ursodeoxycholové. Kontrolované klinické studie však ukázaly, že kyselina ursodeoxycholová nemá významný indukční účinek na enzymy cytochromu P450 3A.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, mohou napomáhat vzniku žlučových kamenů, což je opačný účinek k působení kyseliny ursodeoxycholové při disoluci žlučových kamenů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Ženy ve fertilním věku mají být léčeny jenom při současném použití spolehlivých antikoncepčních prostředků: doporučují se nehormonální opatření nebo perorální antikoncepce s nízkým obsahem estrogenů. Nicméně, pacientky léčené ursodeoxycholovou kyselinou pro disoluci žlučových kamenů mají užívat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální perorální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů.

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití kyseliny ursodeoxycholové, zejména v prvním trimestru těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinek během časně fáze gestace (viz bod 5.3, Toxicita pro reprodukci). Kyselina ursodeoxycholová se během těhotenství nesmí používat, pokud to není nezbytně nutné.

Před zahájením léčby musí být vyloučena možnost těhotenství.

Kojení

Není známo, zda kyselina ursodeoxycholová přechází do mateřského mléka. Proto se kyselina ursodeoxycholová nemá užívat během kojení. Pokud je léčba kyselinou ursodeoxycholovou nezbytná, má být dítě odstaveno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kyselina ursodeoxycholová nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	časté	řidší stolice nebo průjem (hlášeno z klinických studií)
	velmi vzácné	silné bolesti v pravém podžebří (během léčby PBC)
	není známo	zvracení, pocit na zvracení (nevolnost)
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	kalciifikace žlučových kamenů, dekompenzace cirhózy jater (u pacientů s pokročilým stádiem PBC), která částečně ustoupila po ukončení léčby.
	není známo	zvýšení sérologických hladin alkalické fosfatázy, γ -GT a bilirubinu (u pacientů s pokročilým stádiem PBC).
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi vzácné	kopřivka
	není známo	exacerbace pruritu (od začátku podávání UDCA u pacientů s cirhózou)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik 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 jsou jiné příznaky předávkování nepravděpodobné, vzhledem k tomu, že kyselina ursodeoxycholová se se zvyšující dávkou hůře vstřebává a ve zvýšené míře se vylučuje stolicí.

Při předávkování nejsou nutná žádná specifická opatření a následky průjmu se léčí symptomaticky

obnovením rovnováhy tekutin a elektrolytů.

Pro vazbu žlučových kyselin ve střevě však mohou být užitečné iontově-měničové pryskyřice. Doporučuje se sledování jaterních funkčních testů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky obsahující žlučové kyseliny
ATC kód: A05AA02

Mechanismus účinku

Žlučové kyseliny jsou nejdůležitější složkou 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 žlučníku takový, že cholesterol zůstává rozpuštěný po většinu dne. Nemohou tedy vznikat žlučové kameny (žluč je nelitogenní). U pacientů s cholesterolovými kameny ve žlučníku se tento poměr změnil a žluč je přesycena cholesterolem (žluč je litogenní). Po určité době to může způsobit vysrážení krystalů cholesterolu a tvorbu žlučových kamenů. Kyselina ursodeoxycholová dokáže přeměnit litogenní žluč na nelitogenní žluč a také postupně rozpouští cholesterolové žlučové kameny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie účinku kyseliny ursodeoxycholové na cholestázu u pacientů s poruchou biliární drenáže a na klinické příznaky u pacientů s biliární cirhózou prokázaly rychlý pokles cholestatických příznaků v krvi (měřeno zvýšením hladin alkalické fosfatázy (AP), gama-GT a bilirubinu) a pruritu, stejně jako snížení únavy u většiny pacientů.

Pediatrická populace

Cystická fibróza

Zkušenosti s léčbou kyselinou 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 prokázáno, že léčba pomocí UDCA je schopna omezit proliferaci žlučovodů, 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

Absorpce, distribuce a eliminace

Kyselina ursodeoxycholová se vyskytuje přirozeně v lidském těle. Po perorálním podání se rychle a úplně vstřebává. Z 96-98 % se váže na plazmatické bílkoviny a je účinně extrahována játry a vylučována žlučí jako konjugáty glycinu a taurinu. Ve střevě jsou některé konjugáty dekonjugovány a reabsorbovány. Konjugáty mohou být také dehydroxylovány na kyselinu lithocholovou, jejíž část je absorbována, sulfátována játry a vylučována žlučovými cestami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity u vybraných zvířecích druhů neprokázaly žádné toxické poškození.

Chronická toxicita

Ve studii subchronické toxicity u opic byl zjištěn u skupiny, která dostávala vysoké dávky, hepatotoxický účinek projevující se jednak funkčními změnami (včetně hodnot jaterních enzymů), jednak morfologickými změnami, jako je proliferace žlučových, portální zánětlivá ložiska a hepatocelulární nekróza. Tyto toxické účinky jsou přisuzovány kyselině lithocholové, metabolitu UDCA, která u opic – na rozdíl od lidí – není detoxikována. Klinické zkušenosti potvrzují, že popsání hepatotoxické účinky nejsou u lidí zjevně relevantní.

Karcinogenita a mutagenita

Při dávkách 3,2krát vyšších, než je doporučená maximální dávka pro člověka na základě tělesného povrchu, způsobila UDCA u samic potkanů v celoživotní studii (2,5 roku) zvýšený výskyt feochromocytomů dřeně nadledvin. Dvouleté studie na myších a potkanech neodhalily žádný důkaz karcinogenního potenciálu. Při současném podávání s karcinogenní látkou byl pozorován tumor podporující účinek metabolitu kyseliny lithocholové: Klinický význam těchto zjištění není znám.

Studie reprodukční toxicity

Ve studiích na potkanech při dávce 2000 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti se objevily malformace ocásků. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, i když při dávce od 100 mg/kg tělesné hmotnosti byl zjištěn embryotoxický účinek (od dávky 100 mg na kg tělesné hmotnosti).

UDCA neměla žádný vliv na fertilitu potkanů a neovlivňovala perinatální ani postnatální vývoj mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Povidon (Povidon K-30) (E1201)

Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Kukuřičný škrob

Magnesium-stearát (E572)

Obal tobolek:

Želatina (E441)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr bezbarvý PVC/Al balený v krabici.
Balení obsahuje 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 a 120 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novatin Limited
230, Second Floor Eucharistic Congress Road
Mosta, MST 9039
Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

43/296/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. 11. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

05. 11. 2024