

1. A GYÓGYSZER NEVE

Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg urzodezoxikólsav kemény zselatin kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Fehér vagy csaknem fehér por, fehér („0”-s méretű) kemény zselatin kapszulába töltve.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Primer biliaris cirrhosis (PBC) kezelése olyan betegeknél, akiknél dekompenzált cirrhosis nem áll fenn.
- 15 mm-nél nem nagyobb átmérőjű, röntgensugarat áteresztő koleszterin-epekövek oldása működő epehólyaggal rendelkező betegeknél, akiknél a műtéti kezelés nem javallt.

Gyermekek:

Cisztikus fibrózishoz társult hepatobiliaris betegség kezelésére 6 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula alkalmazása nincs életkorhoz kötve. A 47 kg-nál alacsonyabb testtömegű, illetve az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszulát lenyelni képtelen betegek számára egyéb gyógyszerformák (szuszpenzió) állnak rendelkezésre.

A következő napi dózisok alkalmazása javasolt a különböző javallatokban:

Primer biliaris cirrhosis (PBC) kezelése

I-III. stádium

A napi dózis a testtömegtől függ, és 3-7 db kapszula között mozog (12-16 mg urzodezoxikólsav testtömeg kilogrammonként).

A kezelés első 3 hónapjában az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszulákat a nap folyamán elosztva kell bevenni. Ha a májfunkció javul, a teljes napi adag bevehető egy részletben, este.

Testtömeg (kg)	Napi adag (mg/ttkg)	Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula			
		Első 3 hónap			A továbbiakban
		Reggel	Délben	Este	Este (naponta egyszer)
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
Több mint 110 kg		2	2	3	7

IV. stádium:

Emelkedett szérumbilirubin szint (> 40 µg/l; konjugált) esetén a normál adagnak kezdetben csak a felét szabad adni (lásd az I-III. stádiumra vonatkozó adagolást) (6-8 mg urzodezoxikólsav testtömeg kg-onként naponta, ami 2-3 db Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszulának felel meg).

Ezután a májfunkciót néhány héten át szorosan ellenőrizni kell (kéthetente 6 héten át). Ha a májfunkció (AP, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubin) nem romlik és a pruritus nem fokozódik, a dózis tovább emelhető a szokásos szintig. A májfunkciót azonban ismét szorosan ellenőrizni kell néhány héten át. Amennyiben a májfunkció továbbra sem romlik, a betegnél hosszú távon fenntartható a normál dózis.

Azok a primer biliaris cirrhosisban (IV. stádium) szenvedő betegek, akiknél nem emelkedett a szérumbilirubin szint, azonnal kaphatják a normál kezdő dózist (lásd az I-III. stádiumra vonatkozó adagolást).

A májfunkció fentiekben ismertetett módon történő szoros ellenőrzése azonban ilyen esetekben is szükséges; a primer biliaris cirrhosis kezelését rendszeresen ellenőrizni kell a májfunkciós (laboratóriumi) értékek és a klinikai leletek alapján.

A kapszulákat egészben kell lenyelni, kevés folyadékkal. Ügyelni kell rá, hogy a beteg rendszeresen szedje a kapszulákat.

Epekövek oldása:

Felnőttek: Körülbelül 10 mg urzodezoxikólsav (ursodeoxycholic acid – UDCA) testtömeg-kilogrammonként naponta, a következők szerint:

- legfeljebb 60 kg-ig: 2 db kapszula
- 61-80 kg: 3 db kapszula
- 81-100 kg: 4 db kapszula
- 100 kg felett: 5 db kapszula

A kapszulákat egészben kell lenyelni egy kevés folyadékkal, este lefekvés előtt. Ügyelni kell rá,

hogy a beteg rendszeresen szedje a kapszulákat.

A mostanáig rendelkezésre álló tapasztalatok alapján az urzodezoxikólsavval végzett feloldás időtartama 6 hónaptól 2 évig terjed a kövek kezdeti méretétől függően. Ahhoz, hogy a kezelés eredményét megfelelően meg lehessen ítélni, a kezelés kezdetén pontosan meg kell határozni, majd rendszeresen ellenőrizni kell a meglévő kövek méretét, például 3-4 havonta végzett röntgen- és/vagy ultrahangvizsgálattal.

Azoknál a betegeknél, akiknél hat hónapos kezelés után sem csökken a kövek mérete a megadott adagolás alkalmazása mellett, javasolt a biliaris litogén index meghatározása duodenalis minták vizsgálatával. Ha az epe indexe 1,0-nél nagyobb, nem valószínű, hogy kedvező eredményt lehet elérni, és érdemes fontolóra venni más módszert az epekövek kezelésére. Miután a kontroll ultrahangvizsgálat igazolta az epekövek teljes feloldódását, a kezelést még 3-4 hónapig folytatni kell. A kezelés 3-4 hétre történő megszakítása az epe túltelítettségének visszatérését és a teljes kezelési időtartam meghosszabbodását eredményezi. Amennyiben a kezelést az epekövek feloldódásakor abbahagyják, recidíva fordulhat elő. *Idősek:* Nincs arra utaló bizonyíték, hogy szükséges lenne a felnőtt adag módosítása, de a vonatkozó óvintézkedéseket figyelembe kell venni.

Gyermekek:

Cisztikus fibrózisban szenvedő 6 és 18 év közötti gyermekeknél: 20 mg/kg/nap 2-3 adagban elosztva; szükség esetén tovább növelhető 30 mg/kg/nap adagra.

4.3 Ellenjavallatok

Az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél a következők állnak fenn:

- az epehólyag vagy epeút akut gyulladása;
- epeúti elzáródás (occlusio a ductus choledochusban vagy a ductus cysticusban);
- gyakori epegörccsök;
- a röntgensugarakat nem áteresztő, elmeszesedett epekövek;
- az epehólyag csökkent kontraktilitása;
- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Gyermekek: epeúti elzáródásban szenvedő gyermekek esetében, akiknél sikertelen volt a porto-enterostomia vagy az epe megfelelő elfolyásának helyreállítása.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula orvosi felügyelet mellett alkalmazható.

A májfunkciós paramétereket – ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) és γ -GT – a kezelés első három hónapjában négyhetente, később pedig háromhavonta ellenőriznie kell a kezelőorvosnak. Ez az ellenőrzés azon kívül, hogy segítségével felismerhetők a primer biliaris cirrhosis miatt kezelt betegek közül a kezelésre reagáló és nem reagáló betegek, a májkárosodás esetleges progressziójának korai kimutatását is lehetővé teszi, különösen előrehaladott stádiumú primer biliaris cirrhosisban szenvedő betegek esetében.

Koleszterin epekövek oldása céljából történő alkalmazás esetén:

A kezelés haladásának felmérése és az epekövek esetleges elmeszesedésének időben történő felismerése céljából szükséges az epehólyag képpalkotó vizsgálata (*per os* cholecystographia) áttekintő és occlusiós nézetek álló és hanyatt fekvő testhelyzetben történő megjelenítésével (ultrahangos kontroll) a kő méretétől függően 6-10 hónappal a kezelés megkezdése után.

Amennyiben az epehólyag nem ábrázolható röntgenfelvételeken, illetve meszes epekövek, az epehólyag kontraktilitásának csökkenése vagy gyakori epegörccs előfordulása esetén az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula nem alkalmazható.

Előrehaladott stádiumú primer biliaris cirrhosis kezelése esetén:

Nagyon ritka esetekben dekompenzált májcirrhosist észleltek, amely a kezelés leállítása után részlegesen visszafejlődött.

Hasmenés előfordulása esetén csökkenteni kell az adagot, a hasmenés tartós fennállása esetén pedig abba kell hagyni a kezelést.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula nem adható egyidejűleg kolesztiraminnal, kolesztipollal, valamint alumínium-hidroxidot és/vagy szmektitet (alumínium-oxid) tartalmazó savlekötőkkel, mivel ezek a készítmények az urzodezoxikólsavat is megkötik a bélben, ezáltal csökkentik annak felszívódását és hatását. Ha a fenti hatóanyagokat tartalmazó készítmények bármelyikének alkalmazása elengedhetetlen, akkor ezeket legalább 2 órával az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula bevételé előtt vagy után kell bevenni.

Az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula fokozhatja a ciklosporin felszívódását a bélből. Ezért ciklosporin-kezelésben részesülő betegek esetében az orvosnak ellenőriznie kell a ciklosporin vérszintjét, és szükség esetén módosítania kell a ciklosporin-adagot.

Egyedi esetekben az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula csökkentheti a ciprofloxacín felszívódását.

Az urzodezoxikólsavról bebizonyosodott, hogy csökkenti a kalcium-antagonista nitrendipin plazma-csúcskoncentrációját (C_{max}) és görbe alatti területét (AUC).

A dapszon terápiás hatásának csökkenésével járó interakcióról is beszámoltak.

Ezek a megfigyelések az *in vitro* adatokkal együtt értékelve arra engednének következtetni, hogy az urzodezoxikólsav képes indukálni a citokróm P450 3A enzimeket. Kontrollos klinikai vizsgálatok során azonban igazolták, hogy az urzodezoxikólsavnak nincs számottevő indukáló hatása a citokróm P450 3A enzimekre.

Ösztrogénhormonok és a vér koleszterinszintjét csökkentő szerek, például a klofibrát fokozhatják az epekőképződést, ami ellentétes az urzodezoxikólsav epekőoldó hatásával.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Az urzodezoxikólsav alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok, különösen a terhesség első trimeszterére vonatkozóan. Az állatkísérletek teratogén hatást igazoltak a gesztáció korai szakaszában (lásd 5.3 pont: Reprodukciós toxicitás). Az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszulát tilos terhesség alatt alkalmazni, kivéve, ha egyértelműen szükséges. Fogamzóképes korú nők csak akkor kezelhetők, ha megfelelő fogamzásgátló módszert alkalmaznak: nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása vagy alacsony ösztrogén tartalmú, orális fogamzásgátló szedése ajánlott. Ugyanakkor azoknak a betegeknek, akik epekőoldás céljából szedik az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszulát, hatékony nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, mivel a hormonális orális fogamzásgátlók fokozhatják az epekőképződést.

A kezelés megkezdése előtt a terhesség lehetőségét ki kell zárni.

Nem ismert, hogy az urzodezoxikólsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ezért az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula szoptatás alatt nem szedhető. Amennyiben az Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszulával történő kezelés feltétlenül szükséges, a csecsemőt el kell választani.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Urzodezoxikólsav Strides nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások értékelése a következő gyakorisági adatokon alapul:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$)

Nagyon ritka / nem ismert ($<1/10\ 000$ / a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: pépes széklet vagy hasmenés (klinikai vizsgálatok során jelentették).

Nagyon ritka: erős fájdalom a has felső részének jobb oldalán (primer biliaris cirrhosis kezelése során).

A gyakoriság nem ismert: hányás.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Nagyon ritka: az epekövek elmeszesedése, a májcirrhosis dekompenzációja (előrehaladott stádiumú primer biliaris cirrhosis kezelése során), amely részlegesen visszafejlődött a kezelés abbahagyása után.

A gyakoriság nem ismert: az alkalikus foszfatáz, γ -GT és bilirubin szerológiai szintjének emelkedése (előrehaladott stádiumú PBC-ban szenvedő betegeknél).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon ritka: urticaria.

Nem ismert: a pruritus rosszabbodása (cirrhosisban szenvedő betegeknél, az UDCA alkalmazásának kezdetén).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén hasmenés léphet fel. A túladagolás egyéb tünetei általában valószínűtlenek, mivel nagyobb dózisoknál romlik az urzodezoxikólsav felszívódása, ezért a széklettel több választódik ki.

Nincs szükség speciális intézkedésre, a hasmenés tünetileg kezelhető a folyadék- és elektrolitháztartás helyreállításával.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC-kód: A05AA02, epesav-készítmények

Az epesavak az epe legfontosabb összetevői, és szerepet játszanak az epetermelés serkentésében. Az epesavaknak abban is fontos szerepük van, hogy oldatban tartásuk az epében található koleszterint. Egészséges egyéneknél az epehólyagban jelenlévő koleszterin és epesavak koncentrációjának aránya olyan, hogy a koleszterin a nap legnagyobb részében oldott állapotban van. Ennek köszönhetően nem tud kialakulni epekő (az epe nem litogén). Azoknál a betegeknél, akiknek az epehólyagjában koleszterinkő van, ez az arány megváltozott, és az epe túltelítetté vált koleszterinnel (az epe litogén). Bizonyos idő elteltével ez koleszterin kristályok kicsapódását és epekővek kialakulását idézheti elő. Az urzodezoxikólsav képes átalakítani a litogén epét nem litogénné, valamint fokozatosan feloldani a koleszterin epekőveket.

Az urzodezoxikólsav csökkent epeelfolyással rendelkező betegek cholestasisára, valamint biliaris cirrhosisban szenvedő betegek klinikai tüneteire gyakorolt hatását értékelő vizsgálatok a legtöbb betegnél a cholestasist jelző vérvizsgálati paraméterek (emelkedett alkalikus foszfatáz-, gamma-GT- és bilirubinszint), valamint a viszketés gyors csökkentését, és a fáradékonyság mérséklődését mutatták.

Gyermekek

Cisztikus fibrózis

Klinikai vizsgálati eredmények alapján több mint 10 éves tapasztalat áll rendelkezésre az urzodezoxikólsavnak a cisztikus fibrózishoz társult hepatobiliaris (CFADH) betegségben szenvedő gyermekek kezelésében való bizonyítottan hatásos alkalmazásáról.

Bizonyított, hogy az urzodezoxikólsav képes az epevezeték proliferációját csökkenteni, a szöveti károsodások további romlását megállítani, sőt a hepatobiliaris elváltozásokat visszafordítani, ha a cisztikus fibrózishoz társult hepatobiliaris betegség korai szakaszában alkalmazzák.

Az urzodezoxikólsav kezelést a cisztikus fibrózishoz társult hepatobiliaris betegség diagnosztizálásakor azonnal meg kell kezdeni a kezelés hatékonyságának optimalizálása érdekében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az urzodezoxikólsav természetes módon előfordul a szervezetben. Szájon át alkalmazva gyorsan és teljes mértékben felszívódik. 96-98%-ban plazmafehérjékhez kötődik, és hatékonyan eliminálja a máj glicin- és taurin-konjugátumok formájában kiválasztva az epébe. A bélben a konjugált vegyületek bizonyos része dekonjugálódik és reabszorbeálódik. A konjugált vegyületek dehidroxiláció útján litokólsavvá is átalakulhatnak, melynek egy része felszívódik, a máj szulfatálja, majd az epeutakon keresztül kiválasztódik.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

a) Akut toxicitás

Az állatokon végzett akut toxicitási vizsgálatok nem utalnak toxikus károsodásra.

b) Krónikus toxicitás

Majmokon végzett szubkrónikus toxicitási vizsgálatok a nagy dózissal kezelt csoportokban hepatotoxikus hatásokat, köztük funkcionális elváltozásokat (pl. májenzimszint-változásokat),

valamint morfológiai eltéréseket (például epevezeték-hiperplázia, portális gyulladásoz góccok és májsejtnekrózis) mutattak. Ezek a toxikus hatások valószínűleg a litokólsavnak, az urzodezoxikólsav egyik metabolitjának tudhatók be, amely – az emberrel ellentétben – májokban nem detoxifikálódik. A klinikai tapasztalat azt igazolja, hogy az ismertett hepatotoxikus hatásoknak emberben nincs nyilvánvaló jelentősége.

c) Rákkeltő és mutagén potenciál

Egy patkányokkal, élethosszig (2,5 év) végzett vizsgálat során az urzodezoxikólsav a testfelület alapján számított maximális ajánlott humán dózis 3,2-szeresének megfelelő adagban alkalmazva nőstényeknél fokozta a mellékvesevelő pheochromocytomájának előfordulási gyakoriságát. Egerekkel és patkányokkal végzett két éves vizsgálatok során nem tapasztaltak rákkeltő hatást. Rákkeltő ágensekkel együtt alkalmazva litokólsav metabolit daganatkeltő hatását figyelték meg. E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Az urzodezoxikólsavval végzett *in vitro* és *in vivo* genetikai toxikológiai tesztek negatívak voltak.

Az urzodezoxikólsavval végzett vizsgálatok során nem tapasztalták mutagén hatás releváns jelét.

d) Reprodukciós toxicitás

Patkányokkal végzett vizsgálatok során a farok malformációját észlelték az urzodezoxikólsav 2000 mg/ttkg-os dózisának alkalmazását követően. Nyulakban nem észlelték teratogén hatást, noha embriotoxicitás előfordult (100 mg/ttkg-os dózis felett). Patkányoknál az urzodezoxikólsav nem befolyásolta a termékenységet, és nem gyakorolt káros hatást az utód peri-/postnatalis fejlődésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:

Povidon (Kollidon K-30) (E1201)

Nátrium-lauril-szulfát (E487)

Kukorica keményítő

Magnézium-sztearát (E572)

Kapszulahéj:

Zselatin (E441)

Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése

Szintelen PVC//Al buborékcsoomagolásban és dobozban.

20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 vagy 120 darab kapszulát tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✱ (egy kereszt)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Strides Arcolab International Ltd., Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford, Hertfordshire
WD 189SS

Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Urzodezoxikólsav Strides 250 mg kemény kapszula

OGYI-T-22578/01	20x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban
OGYI-T-22578/02	28x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban
OGYI-T-22578/03	30x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban
OGYI-T-22578/04	50x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban
OGYI-T-22578/05	56x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban
OGYI-T-22578/06	60x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban
OGYI-T-22578/07	100x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban
OGYI-T-22578/08	120x	PVC//Al buborékcsoomagolásban, dobozban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2013. november 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2014. október 30.