

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1 NAZIV LIJEKA

Udihep 250 mg tvrde kapsule

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda želatinska kapsula sadrži 250 mg ursodeoksikolatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

kapsula, tvrda

Bijele tvrde želatinske kapsule (veličine „0“) koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak.

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa (PBC) u bolesnika bez dekompenzirane ciroze.
- Otapanje radiolucenčnih kolesterolskih žučnih kamenaca manjih od 15 mm u promjeru kod bolesnika s funkcionalnim žučnim mjehurom, a kod kojih nije indicirano kirurško liječenje.
- Pedijatrijska populacija: hepatobilijarni poremećaj povezan s cističnom fibrozom u djece od 6 do manje od 18 godina starosti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ne postoje dobna ograničenja za primjenu lijeka Udihep 250 mg tvrde kapsule. Za bolesnike tjelesne težine manje od 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati lijek Udihep 250 mg tvrde kapsule dostupni su drugi farmaceutski oblici (suspenzija).

Sljedeća dnevna doza preporučuje se za različite indikacije:

Za liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa (PBC)

Stadij I – III

Dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini i iznosi od 3 do 7 kapsula (12 – 16 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine).

Za vrijeme prva 3 mjeseca liječenja ursodeoksikolatnu kiselinu je potrebno uzimati u podijeljenim dozama tijekom dana. Ako se funkcija jetre poboljša, ukupna dnevna doza može se uzimati jednom dnevno, navečer.

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg tjelesne težine)	Udihep 250 mg tvrde kapsule			
		Prva 3 mjeseca			Nakon toga
		Ujutro	Poslijepodne	Navečer	Navečer (jednom dnevno)
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
Preko 110		2	2	3	7

Stadij IV:

U kombinaciji s povišenim razinama bilirubina u serumu ($> 40 \mu\text{g/l}$; konjugirani), na početku je potrebno dati samo polovicu uobičajene doze (vidjeti doziranje za stadije I – III), (6 – 8 mg

ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine na dan, što odgovara oko 2 do 3 kapsule ursodeoksikolatne kiseline).

Nakon toga je potrebno pažljivo pratiti funkciju jetre nekoliko tjedana (jednom svaka 2 tjedna tijekom 6 tjedana). Ako ne dođe do pogoršanja funkcije jetre (AP, ALT, AST, gama-GT, bilirubin) i ne javi se pojačani svrbež, doza se može dalje povećati na uobičajenu razinu. No ponovno je potrebno pažljivo pratiti funkciju jetre nekoliko tjedana. Ako ni tada ne dođe do pogoršanja funkcije jetre, bolesnika se može dugoročno održavati na uobičajenoj dozi.

Bolesnici s primarnim bilijarnim kolangitisom (stadij IV) bez povišenih razina bilirubina u serumu smiju odmah primiti uobičajenu početnu dozu (vidjeti doziranje za stadije I – III).

Međutim, i u takvim je slučajevima potrebno pažljivo praćenje funkcije jetre kao što je gore opisano. Liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa bit će potrebno redovito procjenjivati na temelju jetrenih (laboratorijskih) vrijednosti i kliničkih nalaza.

Otapanje žučnih kamenaca:

Odrasli: otprilike 10 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine na dan, što odgovara:

- do 60 kg: 2 kapsule
- 61 – 80 kg: 3 kapsule
- 81 – 100 kg: 4 kapsule
- preko 100 kg: 5 kapsula.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kapsule treba progutati cijele s nešto tekućine navečer prije spavanja. Treba paziti da ih se uzima redovito.

Na temelju dosadašnjeg iskustva trajanje postupka otapanja ursodeoksikolatnom kiselinom iznosi 6 mjeseci do 2 godine, ovisno o početnoj veličini kamenaca. Za pravilnu procjenu terapijskog ishoda, na početku liječenja potrebno je točno odrediti veličinu postojećih kamenaca te ih nakon toga redovito kontrolirati, npr. svaka 3 do 4 mjeseca, novim rendgenskim i/ili ultrazvučnim pregledom.

U bolesnika u kojih se veličina kamenaca nije smanjila nakon šest mjeseci liječenja navedenom dozom preporučuje se određivanje litogenog indeksa žuči uzorcima iz duodenuma. Ako žuč ima indeks $> 1,0$, nije vjerojatno da će liječenje imati povoljan ishod, pa je bolje razmotriti drugi način liječenja žučnih kamenaca. Liječenje se mora nastaviti 3 do 4 mjeseca nakon što je ultrazvučnim kontrolnim pregledom utvrđeno potpuno otapanje žučnih kamenaca. Prekid liječenja kroz 3 – 4 tjedna dovodi do povratka prezasićenosti žuči i produljuje ukupno trajanje terapije. Prekid liječenja nakon otapanja žučnih kamenaca može biti praćen recidivom.

Starije osobe:

Nema dokaza koji bi upućivali da je potrebna bilo kakva promjena doze za odrasle, ali je u obzir potrebno uzeti relevantne mjere opreza.

Pedijatrijska populacija:

Djeca s cističnom fibrozom u dobi od 6 do manje od 18 godina: 20 mg/kg/dan u 2 – 3 podijeljene doze, s daljnjim povišenjem na 30 mg/kg/dan ako je potrebno.

4.3 Kontraindikacije

Ursodeoksikolatna kiselina ne smije se koristiti u bolesnika s:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutnom upalom žučnog mjehura ili bilijarnog trakta
- okluzijom bilijarnog trakta (okluzija glavnog žučovoda ili voda žučnog mjehura)
- učestalim epizodama bilijarnih kolika

- radiološki neprozirnim, kalcificiranim žučnim kamencima
- poremećenom kontraktilnosti žučnog mjehura
- pedijatrijska populacija: neuspješna portoenterostomija ili u slučajevima bez pojave dobrog protoka žuči u djece s atrezijom žučnih vodova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena ursodeoksikolatne kiseline mora biti pod nadzorom liječnika.

Nadležni liječnik mora kontrolirati parametre funkcije jetre AST (SGOT), ALT (SGPT) i γ -GT svaka 4 tjedna u prva 3 mjeseca liječenja te svaka 3 mjeseca nakon toga. Osim što omogućava identifikaciju bolesnika s odgovorom na liječenje te onih bez odgovora na liječenje među bolesnicima koji se liječe od primarnog bilijarnog kolangitisa, ova kontrola također omogućuje rano prepoznavanje potencijalnog pogoršanja funkcije jetre, osobito u bolesnika s uznapredovalim stadijem primarnog bilijarnog kolangitisa.

Kod primjene za otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca:

Za procjenu tijeka liječenja i pravovremeno otkrivanje eventualne kalcifikacije žučnih kamenaca, ovisno o veličini kamenaca, potrebno je 6 – 10 mjeseci nakon početka liječenja prikazati žučni mjehur (peroralnom kolecistografijom) s preglednom i kosom snimkom u stojećem i ležećem položaju (pod kontrolom ultrazvuka).

Ursodeoksikolatna kiselina ne smije se primjenjivati u slučaju kada žučni mjehur nije vidljiv na rendgenskoj snimci, kod kalcificiranih žučnih kamenaca, poremećene kontraktilnosti žučnog mjehura te čestih epizoda bilijarnih kolika.

Bolesnice koje uzimaju ursodeoksikolatnu kiselinu za otapanje žučnih kamenaca moraju koristiti učinkovitu nehormonalnu kontracepciju jer hormonalni kontraceptivi mogu pospješiti bilijarnu litijazu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Kod primjene za liječenje uznapredovalog stadija primarnog bilijarnog kolangitisa:

U vrlo rijetkim slučajevima primijećena je dekompenzacija ciroze jetre koja se djelomično povukla nakon prekida liječenja.

U bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom u rijetkim slučajevima može doći do pogoršanja kliničkih simptoma na početku liječenja, tj. svrbež se može pojačati. U tom slučaju doziranje se mora smanjiti na jednu kapsulu od 250 mg na dan te potom postupno ponovo povećavati na preporučenu dnevnu dozu kako je opisano u dijelu 4.2.

Proljev

Doza se kod pojave proljeva mora smanjiti, a u slučaju perzistentnog proljeva liječenje se mora prekinuti.

Informacije o sadržaju natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kolestiramin, kolestipol, antacidi koji sadrže aluminijev hidroksid i/ili smektit

Ursodeoksikolatna kiselina ne smije se uzimati istodobno s kolestiraminom, kolestipolom ili antacidima koji sadrže aluminijev hidroksid i/ili smektit (aluminijev oksid) jer ti pripravci vežu ursodeoksikolatnu kiselinu u crijevima i time smanjuju njezinu apsorpciju i djelotvornost. Ako je primjena pripravka koji sadrži jednu od navedenih tvari neophodna, on se mora uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije ursodeoksikolatne kiseline.

Ciklosporin

Ursodeoksikolatna kiselina može utjecati na apsorpciju ciklosporina iz crijeva. Stoga u bolesnika koji

se liječe ciklosporinom, liječnik mora kontrolirati koncentraciju ciklosporina u krvi te prilagoditi dozu ciklosporina ako je potrebno.

Ciprofloksacin

U izoliranim slučajevima ursodeoksikolatna kiselina može smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

Nitrendipin

Opaženo je da ursodeoksikolatna kiselina smanjuje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) te površinu ispod krivulje (AUC) kalcijevog antagonista nitrendipina. Preporučuje se pažljivo praćenje ishoda istodobne primjene nitrendipina i ursodeoksikolatne kiseline. Može biti potrebno povećanje doze nitrendipina.

Rosuvastatin

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima istodobna primjena ursodeoksikolatne kiseline (500 mg/dan) i rosuvastatina (20 mg/dan) rezultirala je blago povišenim razinama rosuvastatina u plazmi. Klinička važnost ove interakcije kao i interakcije s drugim statinima nije poznata.

Dapson

Zabilježena je također interakcija sa smanjenjem terapijskog učinka dapsona.

Enzimi citokroma P450 3A

Ova opažanja, zajedno s *in vitro* nalazima, mogu upućivati na moguću indukciju enzima citokroma P450 3A putem ursodeoksikolatne kiseline. Međutim, u kontroliranim kliničkim ispitivanjima uočeno je da ursodeoksikolatna kiselina nema relevantni induksijski učinak na enzime citokroma P450 3A.

Estrogeni hormoni i tvari koje snižavaju razinu kolesterola u krvi

Estrogeni hormoni i tvari koje snižavaju razinu kolesterola u krvi, kao što je klobifrat, pojačavaju hepatičko izlučivanje kolesterola i stoga mogu poticati bilijarnu litijazu, što je suprotno učinku ursodeoksikolatne kiseline koji se koristi za otapanje žučnih kamenaca.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Žene reproduktivne dobi smiju se liječiti samo ako koriste učinkovitu kontracepciju: preporučuje se nehormonalna kontracepcija ili oralna kontracepcija s niskom razinom estrogena. Međutim, bolesnice koje uzimaju ursodeoksikolatnu kiselinu za otapanje žučnih kamenaca moraju koristiti učinkovitu nehormonalnu kontracepciju jer hormonalni oralni kontraceptivi mogu pospješiti bilijarnu litijazu.

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni ursodeoksikolatne kiseline, osobito u prvom tromjesečju trudnoće. Ispitivanja na životinjama pružila su dokaze o teratogenom učinku u ranoj fazi gestacije (vidjeti dio 5.3, Reprodukativna toksičnost). Ursodeoksikolatna kiselina ne smije se koristiti u trudnoći, osim ako nije neophodna.

Prije početka liječenja mora se isključiti mogućnost trudnoće.

Dojenje

Ursodeoksikolatna kiselina izlučuje se u majčino mlijeko u niskim razinama, ali se pri terapijskim dozama ursodeoksikolatne kiseline ne očekuju učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Ursodeoksikolatna kiselina može se primjenjivati tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ursodeoksikolatna kiselina ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Procjena nuspojava temelji se na sljedećim podacima o učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	Često	Meka stolica ili proljev (prijavljeno u kliničkim ispitivanjima)
	Vrlo rijetko	Jaka bol u gornjem desnom abdomenu (za vrijeme liječenja primarnog bilijarnog kolangitisa)
	Nepoznato	Povraćanje, mučnina
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Kalcifikacija žučnih kamenaca, dekompenzacija ciroze jetre (za vrijeme liječenja uznapredovalih stadija primarnog bilijarnog kolangitisa), koja se nakon prekida liječenja djelomično povukla.
	Nepoznato	Povećanje razina alkalne fosfataze, γ -GT i bilirubina u serumu (u bolesnika s uznapredovalim stadijem primarnog bilijarnog kolangitisa).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Urtikarija
	Nepoznato	Egzacerbacija pruritusa (na početku primjene ursodeoksikolatne kiseline u bolesnika s cirozom)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučajevima predoziranja može se pojaviti proljev. Drugi simptomi predoziranja općenito nisu vjerojatni jer se apsorpcija ursodeoksikolatne kiseline s povećanjem doze smanjuje te se stoga u većoj količini izlučuje fecesom. Nisu potrebne posebne protumjere, a posljedice proljeva potrebno je liječiti simptomatski, nadomještanjem tekućine i elektrolita.

Međutim, ionsko-izmjenjivačke smole mogu biti korisne za vezanje žučnih kiselina u crijevima. Preporučuje se praćenje testovima funkcije jetre.

Dodatne informacije za posebne populacije:

Dugotrajno liječenje visokim dozama ursodeoksikolatne kiseline (28 – 30 mg/kg/dan) u bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom (primjena izvan odobrene indikacije) bilo je povezano s većom učestalošću ozbiljnih štetnih događaja.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci žučnih kiselina, ATK oznaka: A05AA02.

Mehanizam djelovanja

Žučne kiseline najvažniji su sastojak žuči te imaju ulogu u stimulaciji proizvodnje žuči. Žučne kiseline također su važne kako bi se kolesterol u žuči mogao nalaziti u otopljenom obliku. U zdravih osoba omjer koncentracija kolesterola i žučnih kiselina u žuči je takav da se kolesterol nalazi u otopljenom stanju najveći dio dana. Stoga nije moguć nastanak žučnih kamenaca (žuč nije litogena). U osoba s kolesterolskim kamencima u žučnom mjehuru ovaj omjer je poremećen tako da je žuč prezasićena kolesterolom (žuč je litogena). Nakon nekog vremena ovo može dovesti do precipitacije kristala kolesterola i nastanka žučnih kamenaca. Ursodeoksikolatna kiselina može litogenu žuč pretvoriti u nelitogenu te, isto tako, postupno otopiti kolesterolske žučne kamence.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja učinka ursodeoksikolatne kiseline naolestazu u bolesnika s otežanom drenažom žuči te na kliničke simptome u bolesnika s bilijarnom cirozom pokazali su da dolazi do naglog smanjenja simptomaolestaze u krvi (mjereno po povišenim razinama alkalne fosfataze (AP), gama-GT i bilirubina) i pruritusa te do smanjenja umora u većine bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Cistična fibroza

Postoji dugotrajno iskustvo iz kliničkih ispitivanja, u trajanju od 10 godina i više, s primjenom ursodeoksikolatne kiseline u liječenju pedijatrijskih bolesnika koji pate od hepatobilijarnih poremećaja povezanih s cističnom fibrozom (engl. *cystic fibrosis associated hepatobiliary disorders*, CFAHD). Postoje dokazi da liječenje ursodeoksikolatnom kiselinom može umanjiti proliferaciju žučnih vodova, zaustaviti napredovanje histološkog oštećenja, pa čak i poništiti hepatobilijarne promjene ako se primjeni u ranom stadiju CFAHD-a. Liječenje ursodeoksikolatnom kiselinom mora se započeti odmah po postavljanju dijagnoze CFAHD-a kako bi se postigla optimalna učinkovitost liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija i eliminacija

Ursodeoksikolatna kiselina prirodno nastaje u tijelu. Oralno primijenjena, brzo se i u potpunosti apsorbira. Vezana je 96 – 98 % za proteine plazme te se učinkovito ekstrahira putem jetre i izlučuje sa žuči kao konjugati glicina i taurina. U crijevima se neki od konjugata dekonjugiraju i reapsorbiraju. Konjugati se također mogu dehidroksilirati u litokolatnu kiselinu, čiji se dio apsorbira, sulfatira u jetri i izlučuje putem bilijarnog trakta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Ispitivanja akutne toksičnosti na životinjama nisu pokazala toksičnu štetnost.

Kronična toksičnost

Ispitivanja subkronične toksičnosti na majmunima pokazala su u grupama na visokim dozama hepatotoksične učinke, također u obliku funkcionalnih (među ostalim i promjene enzima jetre) i morfoloških promjena, kao što je proliferacija žučnih vodova, portalna upalna žarišta i hepatocelularna nekroza. Ovi toksični učinci najvjerojatnije se mogu povezati uz litokolatnu kiselinu, metabolit ursodeoksikolatne kiseline, koja se kod majmuna – za razliku od ljudi – ne može detoksificirati. Kliničkim iskustvom potvrđeno je da opisani hepatotoksični učinci nisu od vidljive važnosti za ljude.

Kancerogeni i mutageni potencijal

U dozama 3,2 puta većim od preporučene maksimalne doze za ljude, na temelju tjelesne površine, ursodeoksikolatna kiselina dovela je do povećane incidencije feokromocitoma srži nadbubrežne žlijezde u ženki štakora u ispitivanju životnog vijeka (2,5 godine). Dvogodišnja ispitivanja na miševima i štakorima nisu dala dokaze o kancerogenom potencijalu. Učinak metabolita litokolatne kiseline na poticanje tumora uočen je kada se primjenjivao zajedno s kancerogenom tvari: klinička relevantnost ovih nalaza nije poznata. Testovi genotoksičnosti provedeni s ursodeoksikolatnom kiselinom *in vitro* i *in vivo* bili su negativni. Testovi provedeni s ursodeoksikolatnom kiselinom nisu dali relevantne dokaze o mutagenom učinku.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na štakorima pojavila se samo malformacija repa nakon doze od 2000 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine. Teratogeni učinci u zečeva nisu utvrđeni, no primijećeni su embriotoksični učinci (kod doze više od 100 mg po kg tjelesne težine).

Ursodeoksikolatna kiselina nije imala utjecaj na fertilitet štakora i nije imala utjecaj na peri- ili postnatalni razvoj potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule:

povidon (Kollidon K-30) (E1201)

natrijev laurilsulfat

kukuruzni škrob

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule:

želatina

titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojni PVC film s aluminijskom blister folijom pakirani u kartonske kutije. Kapsule su dostupne u pakiranjima od 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 i 120 kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novatin Limited

230, Second Floor, Eucharistic Congress Road

Mosta MST-9039

Malta

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-122620972

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18. rujna 2024. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.07.2025.