

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ursogrix 250 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg ουρσοδεοξυχολικού οξέος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Λευκά καψάκια σκληρής ζελατίνης μεγέθους 0, περίπου 21,7 mm x 7,64 mm. Το περιεχόμενο – λευκή ή υπόλευκη σκόνη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Διάλυση των χολόλιθων χοληστερόλης σε ασθενείς:
  - που έχουν έναν ή περισσότερους ακτινοδιαδιαπερατούς (ακτινογραφικά-αρνητικούς) χολόλιθους, κατά προτίμηση με διάμετρο όχι μεγαλύτερη από 2 cm, με φυσιολογική λειτουργία της χοληδόχου κύστης,
  - που αρνούνται χειρουργική επέμβαση ή για τους οποίους οι χειρουργικές πράξεις δεν ενδείκνυται,
  - στους οποίους ο υπερκορεσμός της χοληστερόλης έχει αποδειχθεί με χημικές δοκιμές στη χολή που λαμβάνεται μέσω δωδεκαδακτυλικής παροχέτευσης.
  - Ως επικουρικό φάρμακο πριν και μετά τη διάλυση των χολόλιθων με κρουστικά κύματα (λιθοτριψία).
- Με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (PBC, επίσης γνωστή ως πρωτοπαθής χολική κίρρωση).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων ως αποτέλεσμα της κυστικής ίνωσης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

*Διάλυση χολολίθων (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με λιθοτριψία)*

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 8-10 mg/kg σωματικού βάρους ουρσοδεοξυχολικού οξέος, που ισοδυναμεί με 2-4 καψάκια, που πρέπει να λαμβάνονται με ένα γεύμα ως εξής:

- σε ημερήσια δόση 2 καψακίων: και τα δύο καψάκια με το βραδινό γεύμα,
- σε ημερήσια δόση 3 καψακίων: 1 το πρωί και 2 το βράδυ,
- σε ημερήσια δόση 4 καψακίων: 2 το πρωί και 2 το βράδυ,

Ή

Λαμβάνετε την ημερήσια δόση των 2-4 καψακίων το βράδυ πριν από την κατάκλιση.

Η διάρκεια της διαδικασίας διάλυσης με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι 6 μήνες έως 2 χρόνια,

ανάλογα με το αρχικό μέγεθος των λίθων. Για τη σωστή αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, είναι απαραίτητο, κατά την έναρξη της θεραπείας, να προσδιορίζεται με ακρίβεια το μέγεθος των υφιστάμενων λίθων και, στη συνέχεια, να παρακολουθούνται τακτικά, για παράδειγμα, κάθε 3-4 μήνες, μέσω νέων ακτινογραφιών και/ή υπερηχογραφήματων.

Σε ασθενείς των οποίων οι πέτρες δεν έχουν μειωθεί σε μέγεθος μετά από 6 μήνες θεραπείας με την αναφερόμενη δοσολογία, συνιστάται ο προσδιορισμός του λιθογόνου δείκτη των χοληφόρων μέσω δωδεκαδακτυλικής παροχέτευσης. Εάν η χολή έχει δείκτη > 1,0, είναι απίθανο να επιτευχθεί ευνοϊκό αποτέλεσμα και είναι προτιμότερο να εξεταστεί μια διαφορετική μορφή θεραπείας για χολόλιθους. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για 3 έως 4 μήνες αφού επιβεβαιωθεί η παρακολούθηση με υπερήχους για πλήρη διάλυση των χολόλιθων.

#### Διακοπή της θεραπείας

Η διακοπή της θεραπείας για 3-4 εβδομάδες οδηγεί σε επιστροφή του υπερκορεσμού της χολής και παρατείνει τη συνολική διάρκεια της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας μετά τη διάλυση των χολόλιθων μπορεί να ακολουθηθεί από υποτροπή.

#### *Θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (PBC)*

##### Στάδιο I-III

Η ημερήσια δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος και κυμαίνεται από 12-16 mg/kg σωματικού βάρους ουρσοδεοξυχολικού οξέος (3-7 καψάκια).

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να λαμβάνεται σε διαιρεμένες δόσεις κατά διάρκεια της ημέρας. Εάν η ηπατική λειτουργία βελτιώνεται, η συνολική ημερήσια δόση μπορεί να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως το βράδυ.

Σωματικό βάρος (kg)	Ημερήσια δόση (mg/kg σωματικού βάρους)	Καψάκια			
		Πρώτοι 3 μήνες			Ακολούθως
		Πρωί	Απόγευμα	Βράδυ	Βράδυ (άπαξ ημερησίως)
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
Περισσότερα από 110		2	2	3	7

##### Στάδιο IV

Σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό (> 40 μg/L, συζευγμένη), μόνο το ήμισυ της κανονικής δοσολογίας (βλ. δοσολογία για τα στάδια I- III) θα πρέπει αρχικά να δοθεί (6-8 mg/kg/ημέρα ουρσοδεοξυχολικού οξέος, ισοδύναμο με περίπου 2-3 καψάκια).

Στη συνέχεια, η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σωστά για αρκετές εβδομάδες (μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για 6 εβδομάδες). Εάν δεν υπάρχει επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (AP, ALAT, ASAT, γάμμα-GT, χολερυθρίνη) και εάν δεν εμφανιστεί αύξηση του κνησμού, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στο συνηθισμένο επίπεδο. Ωστόσο, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει και πάλι να παρακολουθείται στενά για αρκετές εβδομάδες. Και πάλι, εάν δεν υπάρχει επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, ο ασθενής μπορεί να διατηρηθεί στην κανονική δοσολογία μακροπρόθεσμα.

Ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (στάδιο IV) χωρίς αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό επιτρέπεται να λάβουν αμέσως την κανονική δόση έναρξης (βλ. δοσολογία σταδίων I-III).

Ωστόσο, η στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, όπως περιγράφεται παραπάνω, ισχύει

επίσης σε τέτοιες περιπτώσεις. Η θεραπεία της PBC θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά με βάση τις ηπατικές παραμέτρους (εργαστηριακές) και τα κλινικά ευρήματα. Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην PBC δεν περιορίζεται χρονικά.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με κυστική ίνωση ηλικίας 6 έως 18 ετών:

20 mg/kg/ημέρα σε 2-3 διαιρεμένες δόσεις, με περαιτέρω αύξηση σε 30 mg/kg/ημέρα εάν είναι απαραίτητο.

Σωματικό βάρος (kg)	Ημερήσια δόση (mg/kg σωματικού βάρους)	Ursogrix 250 mg σκληρά καψάκια		
		Πρωί	Απόγευμα	Βράδυ
20-29	17-25	1	--	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα πίνοντας λίγο υγρό. Το φάρμακο πρέπει λαμβάνεται τακτικά. Για ασθενείς με σωματικό βάρος λιγότερο από 47 kg ή ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν το Ursogrix, άλλες μορφές με ουρσοδεοξυχολικό οξύ είναι διαθέσιμες.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στα χολικά οξέα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- οξεία φλεγμονή της χοληδόχου κύστης ή των χοληφόρων οδών.
- απόφραξη των χοληφόρων οδών (απόφραξη του κοινού χοληφόρου πόρου ή του κυστικού πόρου).
- επαναλαμβανόμενος κολικός των χοληφόρων.
- ακτινοσκιεροί ασβεστωμένοι χολόλιθοι.
- μειωμένη συσταλτικότητα της χοληδόχου κύστης.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

- πυλαιοεντεροαναστόμωση ανεπιτυχής ή χωρίς αποκατάσταση της φυσιολογικής ροής της χολής σε παιδιά με ατρησία των χοληφόρων.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ πρέπει να χρησιμοποιείται υπό ιατρική επίβλεψη.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας, οι παράμετροι ηπατικής λειτουργίας AST

(SGOT), ALT (SGPT), ALP και  $\gamma$ -GT θα πρέπει να παρακολουθούνται από τον ιατρό κάθε 4 εβδομάδες, και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες. Εκτός από το ότι επιτρέπει τη διαφοροποίηση των ασθενών σε αυτούς που ανταποκρίνονται και σε αυτούς που δεν ανταποκρίνονται, η παρακολούθηση αυτή επιτρέπει επίσης την έγκαιρη ανίχνευση πιθανής επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας, ιδίως σε ασθενείς με προχωρημένη PBC.

#### Όταν χρησιμοποιείται για τη διάλυση των χολόλιθων

Προκειμένου να αξιολογηθεί η θεραπευτική εξέλιξη της διάλυσης των χολολίθων και να εντοπιστεί έγκαιρα οποιαδήποτε ασβέστωσή τους, η χοληδόχος κύστη θα πρέπει να απεικονίζεται (χολοκυστογραφία με από του στόματος σκιαγραφικό) 6-10 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ανάλογα με το μέγεθος των λίθων, με επισκόπηση και αποφράξεις σε όρθια και ύπτια θέση (υπερηχογραφικός έλεγχος).

Εάν η χοληδόχος κύστη δεν μπορεί να απεικονιστεί στις ακτινογραφίες, ή σε περιπτώσεις ασβεστωμένων χολόλιθων, μειωμένης συσταλτικότητας της χοληδόχου κύστης ή συχνών επεισοδίων κολικού των χοληφόρων, η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται.

Οι γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για τη διάλυση των χολόλιθων θα πρέπει να χρησιμοποιούν ένα αποτελεσματικό μη ορμονικό αντισυλληπτικό, καθώς τα ορμονικά αντισυλληπτικά μπορεί να προάγουν το σχηματισμό χολόλιθων (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

#### Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένη PBC

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί επιδείνωση της κίρρωσης του ήπατος, η οποία υποχώρησε εν μέρει μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε ασθενείς με PBC, σε σπάνιες περιπτώσεις, τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθούν σε σπάνιες περιπτώσεις κατά την έναρξη της θεραπείας, π.χ. ο κνησμός μπορεί να αυξηθεί. Στην περίπτωση αυτή, η δοσολογία αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί σε ένα καψάκιο 250 mg ανά ημέρα και ακολούθως θα πρέπει να αυξηθεί σταδιακά στη συνιστώμενη δόση, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Εάν παρουσιαστεί διάρροια, η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί και, σε περίπτωση εμμένουσας διάρροιας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή αντιόξινα που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου και/ή σμεκτίτη (οξείδιο του αργιλίου), καθώς οι ουσίες αυτές μπορεί να δεσμεύσουν το Ursogrix στο έντερο, μειώνοντας έτσι την απορρόφηση και την αποτελεσματικότητα. Εάν είναι απαραίτητη η χρήση οποιουδήποτε τέτοιου φαρμάκου, αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά το Ursogrix.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση της κυκλοσπορίνης από το έντερο. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη, τα επίπεδα της τελευταίας στο αίμα θα πρέπει επομένως να παρακολουθούνται από τον ιατρό και η δοσολογία της κυκλοσπορίνης να προσαρμόζεται εάν είναι απαραίτητο.

Λόγω της επίδρασης του ουρσοδεοξυχολικού οξέος στην έκκριση των χολικών οξέων υπάρχει η θεωρητική πιθανότητα να επηρεαστεί η απορρόφηση άλλων λιπόφιλων ουσιών.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, το Ursogrix μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης.

Σε μια κλινική μελέτη με υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (500 mg/ημέρα) και ροσουβαστατίνης (20 mg/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα ελαφρώς αυξημένα επίπεδα ροσουβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλινική συνάφεια αυτής της αλληλεπίδρασης επίσης σε σχέση με άλλες στατίνες δεν είναι γνωστή.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και το εμβαδόν

κάτω από την καμπύλη (AUC) του ανταγωνιστή ασβεστίου νιτρενδιπίνη σε υγιείς εθελοντές. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του αποτελέσματος της ταυτόχρονης χρήσης νιτρενδιπίνης και Ursogrix. Μπορεί να είναι απαραίτητο να αυξηθεί η δοσολογία της νιτρενδιπίνης. Έχει επίσης αναφερθεί αλληλεπίδραση με δαψόνη, με μείωση της θεραπευτικής της επίδρασης. Αυτές οι παρατηρήσεις, μαζί με *in vitro* δεδομένα, ενδέχεται να υποδεικνύουν ότι το Ursogrix μπορεί να επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 3A. Ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί επαγωγή σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη αλληλεπίδρασης με βουδεσονίδη, ένα γνωστό υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A.

Τα οιστρογόνα και οι παράγοντες μείωσης της χοληστερόλης στο αίμα, όπως η κλοφιβράτη, αυξάνουν την έκκριση της ηπατικής χοληστερόλης και μπορούν έτσι να διεγείρουν το σχηματισμό χολόλιθων. Αυτή η επίδραση είναι αντίθετη στη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για τη διάλυση των χολόλιθων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του Ursogrix σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα κατά την πρώιμη φάση της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μπορούν να υποβάλλονται σε θεραπεία με Ursogrix μόνο εάν χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη: συνιστάται μη ορμονική αντισύλληψη ή από του στόματος αντισύλληψη με χαμηλή δοσολογία οιστρογόνων. Ωστόσο, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για τη διάλυση των χολόλιθων, πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη, καθώς τα ορμονικά από του στόματος αντισυλληπτικά μπορούν να αυξήσουν το σχηματισμό χολόλιθων (βλ. παράγραφο 4.4).

Η πιθανότητα κύησης πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας.

##### Θηλασμός

Σύμφωνα με λίγες τεκμηριωμένες περιπτώσεις γυναικών που θηλάζουν, η ποσότητα Ursogrix στο γάλα ήταν πολύ χαμηλή και δεν αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη που θηλάζουν.

##### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν καμία επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με τις επιδράσεις στη γονιμότητα μετά από θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν είναι διαθέσιμα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Ursogrix 250 mg σκληρά καψάκια δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στις ακόλουθες συχνότητες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

##### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: μαλακά κόπρανα ή διάρροια.

Πολύ σπάνιες: σοβαρό κοιλιακό άλγος δεξιάς άνω κοιλίας έχει εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας.

#### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες: ασβέστωση των χολόλιθων, επιδείνωση της ηπατικής κίρρωσης (κατά τη διάρκεια της θεραπείας των προχωρημένων σταδίων της PBC), η οποία υποχώρησε εν μέρει μετά τη διακοπή της θεραπείας.

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: κνίδωση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Διάρροια μπορεί να εμφανισθεί σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Γενικώς, είναι απίθανα άλλα συμπτώματα υπερδοσολογίας, καθώς η απορρόφηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μειώνεται με την αύξηση της δόσης και επομένως απεκκρίνεται περισσότερο με τα κόπρανα.

Δεν απαιτούνται ειδικά μέτρα και οι συνέπειες της διάρροιας πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αποκατάσταση της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών.

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς

Η μακροχρόνια χρήση υψηλών δόσεων αυτού του φαρμακευτικού (28-30mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (εκτός ένδειξης χρήση) έχει συσχετιστεί με αύξηση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία παθήσεων της χολής, χολικό οξύ και παράγωγα, κωδικός ATC: A05AA02

Τα χολικά οξέα είναι τα πιο σημαντικά συστατικά της χολής και παίζουν ρόλο στη διέγερση της παραγωγής χολής. Τα χολικά οξέα είναι επίσης σημαντικά για να διατηρηθεί η χοληστερόλη διαλυμένη στη χολή. Σε υγιή άτομα, η αναλογία μεταξύ συγκεντρώσεων χοληστερόλης και χολικών οξέων στη χολή είναι τέτοια ώστε η χοληστερόλη διατηρείται διαλυμένη κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας. Έτσι, δεν μπορούν να σχηματιστούν χολόλιθοι (η χολή είναι μη λιθογόνος). Σε ασθενείς με λίθους χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη, αυτή η αναλογία μεταβάλλεται και η χολή είναι υπερκορεσμένη με χοληστερόλη (η χολή είναι λιθογόνος). Μετά από λίγο, αυτό μπορεί να προκαλέσει καθίζηση κρυστάλλων χοληστερόλης και σχηματισμό χολόλιθων. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μετατρέψει τη λιθογόνο χολή σε μη λιθογόνο χολή και επίσης να διαλύσει σταδιακά τους χολόλιθους χοληστερόλης.

Μελέτες σχετικά με την επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στη χολόσταση σε ασθενείς με διαταραγμένη χολική παροχέτευση και στα κλινικά συμπτώματα σε ασθενείς με χολική κίρρωση και κυστική ίνωση έδειξαν ταχεία μείωση των χολοστατικών συμπτωμάτων στο αίμα (όπως μετράται από τα αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (AP), γάμμα-GT και χολερυθρίνης) και κνησμού, καθώς και μειωμένη κόπωση στους περισσότερους ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Κυστική ίνωση

Από κλινικές αναφορές, υπάρχει διαθέσιμη μακροχρόνια εμπειρία άνω των 10 ετών στη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατοχολικές διαταραχές ως αποτέλεσμα της κυστικής ίνωσης (CFAHD). Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μειώσει τον πολλαπλασιασμό των χοληφόρων πόρων, να σταματήσει την εξέλιξη της ιστολογικής βλάβης και ακόμη και να αναστρέψει τις ηπατοχολικές μεταβολές, όταν χορηγείται σε πρώιμο στάδιο της CFAHD. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αρχίζει αμέσως μόλις γίνει η διάγνωση της CFAHD, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η επίδραση της θεραπείας.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Περίπου το 60-80 % του από του στόματος χορηγούμενου ουρσοδεοξυχολικού οξέος απορροφάται ταχέως στη νήστιδα και στον άνω ειλέο με παθητική διάχυση και στον τερματικό ειλέο με ενεργή μεταφορά.

### Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, το ουρσοδεοξυχολικό οξύ περνά στο ήπαρ (υπάρχει ένα σημαντικό «φαινόμενο πρώτης διόδου»), όπου συζεύγνται με γλυκίνη ή ταυρίνη και ακολούθως απεκκρίνεται στις χοληφόρους οδούς. Μόνο ένα μικρό ποσοστό ουρσοδεοξυχολικού οξέος βρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία και αυτό απεκκρίνεται νεφρικά. Μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία, η συγκέντρωση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος στη χολή φτάνει σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από περίπου 3 εβδομάδες: ωστόσο, η συνολική συγκέντρωση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος δεν είναι ποτέ υψηλότερη από περίπου 60 % της συνολικής συγκέντρωσης χολικών οξέων στη χολή, ακόμη και σε υψηλές δοσολογίες.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Με εξαίρεση τη σύζευξη, το ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν μεταβολίζεται. Ωστόσο, μια μικρή ποσότητα από του στόματος χορηγούμενου ουρσοδεοξυχολικού οξέος υφίσταται βακτηριακή μετατροπή σε 7-κετο-λιθοχολικό οξύ ή λιθοχολικό οξύ μετά από κάθε εντεροηπατική κυκλοφορία, ενώ λαμβάνει χώρα επίσης βακτηριακή αποσύζευξη στο δωδεκαδάκτυλο.

Δεδομένου ότι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ, το 7-κετο-λιθοχολικό οξύ και το λιθοχολικό οξύ είναι σχετικά ελάχιστα διαλυτά στο νερό, μεγάλη ποσότητα απεκκρίνεται μέσω της χολής στα κόπρανα. Το απορροφημένο ουρσοδεοξυχολικό οξύ επανασυζεύγνεται στο ήπαρ, το 80 % του λιθοχολικού οξέος που παράγεται στο δωδεκαδάκτυλο απεκκρίνεται στα κόπρανα, αλλά το υπόλοιπο 20 % θειώνεται μετά την απορρόφηση από το ήπαρ σε αδιάλυτα λιθοχολικά συζεύγματα, τα οποία στη συνέχεια απεκκρίνονται μέσω της χολής και των κοπράνων. Το απορροφημένο 7-κετο-λιθοχολικό οξύ ανάγεται σε χηνοδεοξυχολικό οξύ στο ήπαρ.

Το λιθοχολικό οξύ μπορεί να προκαλέσει χολοστατική ηπατική βλάβη όταν το ήπαρ δεν είναι σε θέση να θειώσει το λιθοχολικό οξύ. Αν και σε ορισμένους ασθενείς έχει βρεθεί μειωμένη ικανότητα θείωσης λιθοχολικού οξέος στο ήπαρ, προσωρινά δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η χολοστατική ηπατική βλάβη μπορεί να συσχετιστεί με τη θεραπεία με ουρσοδεοξυχολικό οξύ.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με ουρσοδεοξυχολικό οξύ, η συγκέντρωση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος στη χολή μετά από 1 εβδομάδα μειώνεται ταχέως στο 5-10 % της συγκέντρωσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής του ουρσοδεοξυχολικού οξέος είναι περίπου 3,5-5,8 ημέρες.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δυναμικού.

### *Οξεία τοξικότητα*



Μελέτες οξείας τοξικότητας σε ζώα δεν έχουν αποκαλύψει τοξικές βλάβες.

#### *Χρόνια τοξικότητα*

Μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους αποκάλυψαν ηπατοτοξικές επιδράσεις στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με υψηλότερες δοσολογίες. Οι επιδράσεις αυτές αφορούσαν τόσο λειτουργικές μεταβολές (όπως μεταβολές των ηπατικών ενζύμων) όσο και μορφολογικές μεταβολές, όπως πολλαπλασιασμό των χοληφόρων πόρων, πυλαία φλεγμονή και ηπατοκυτταρική νέκρωση. Αυτές οι τοξικές επιδράσεις πιθανότατα αποδίδονται στο λιθοχολικό οξύ, έναν μεταβολίτη του ουρσοδεοξυχολικού οξέος, ο οποίος, σε πιθήκους (σε αντίθεση με τον άνθρωπο), δεν αποικοδομείται. Η κλινική εμπειρία επιβεβαιώνει ότι οι περιγραφόμενες ηπατοτοξικές επιδράσεις δεν έχουν εμφανή συνάφεια στον άνθρωπο.

#### Καρκινογόνο και μεταλλαξιογόνο δυναμικό

Μακροχρόνιες μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους δεν αποκάλυψαν ενδείξεις ότι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ έχει καρκινογόνο δυναμικό. *In vivo* και *in vitro* γενετικές τοξικολογικές δοκιμές με ουρσοδεοξυχολικό οξύ ήταν αρνητικές.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες με αρουραίους, εμφανίστηκαν δυσπλασίες της ουράς σε υψηλή δοσολογία 2000 mg/kg ουρσοδεοξυχολικού οξέος.

Σε κουνέλια, δεν βρέθηκαν τερατογόνες επιδράσεις, αν και παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις από δόση 100 mg/kg σωματικού βάρους. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρουραίους και δεν επηρέασε την περι- και μεταγεννητική ανάπτυξη των απογόνων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Maize starch  
silicon dioxide (E 551)  
magnesium stearate (E 470B)

*Καψάκιο σκληρής ζελατίνης*  
*Σύσταση σώματος και καλύμματος*  
Titanium dioxide (E 171)  
Gelatine (E 441)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.  
Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα καψάκια συσκευάζονται σε blisters από PVC/αλουμίνιο.  
10 καψάκια ανά blister. 5,6 ή 10 blisters (50,60 ή 100 καψάκια) συσκευάζονται ανά χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Λετονία

Tel.: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

10/2020