

## 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 radiolucentních žlučových konkrementů do průměru maximálně 15 mm, 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 hmotnost (kg)	Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	Udihep 250 mg			
		první 3 měsíce léčby			následně
		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. Přerušování léčby na 3–4 týdny vede k návratu přesycení žluči a prodlužuje celkovou dobu trvání léčby. Přerušování 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 dospívajících 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  $\gamma$ -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.

Pacientky užívající ursodeoxycholovou kyselinu k rozpuštění žlučových kamenů mají používat účinnou nehormonální metodu antikoncepce, jelikož hormonální antikoncepce může zvýšit riziko vzniku biliární litiázy (viz body 4.5 a 4.6).

#### Při použití k léčbě pokročilého stádia PBC:

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

U pacientů s PBC se ve vzácných případech mohou na začátku léčby klinické příznaky onemocnění zhoršit, např. může dojít ke zhoršení svědění. V takovém případě se má dávka snížit na jednu 250 mg tobolku denně a poté opět postupně zvyšovat na původně doporučenou denní dávku, jak je uvedeno v sekci 4.2.

#### *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, kolestipolem 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.

### *Nitrendipin*

Bylo prokázáno, že kyselina ursodeoxycholová snižuje maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu. Doporučuje se pozorně sledovat výsledek současného užívání nitrendipinu a kyseliny ursodeoxycholové. Dávku nitrendipinu může být nutné zvýšit.

### *Rosuvastatin*

V klinické studii provedené u zdravých dobrovolníků vedlo současné užívání ursodeoxycholové kyseliny (500 mg/den) a rosuvastatinu (20 mg/den) k mírně zvýšené plazmatické hladině rosuvastatinu. Klinický význam této interakce také s ohledem na jiné statiny, není znám.

### *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, zvyšují sekreci cholesterolu v játrech a mohou tudíž podporovat vznik biliární litíazy, 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

Ursodeoxycholová kyselina přechází v malém množství do mateřského mléka, ale při terapeutických dávkách ursodeoxycholové kyseliny se neočekává žádný vliv na kojené novorozence/kojenec.

Ursodeoxycholovou kyselinu je možné užívat během kojení.

## 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, $\gamma$ -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 to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48/49

100 00 Praha 10

Email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

V případě předávkování se může objevit průjem. Obecně jsou jiné příznaky předávkování

neppravděpodobné, 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.

Další informace pro zvláštní skupiny pacientů

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami ursodeoxycholové kyseliny (28–30 mg/kg/den) u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou byla spojena s vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků.

## **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 žlučnku takový, že cholesterol zůstává rozpuštěný po většinu dne. Nemohou tedy vznikat žlučové kameny (žluč je nelitogenní). U pacientů s cholesterolovými kameny ve žlučnku 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 rozpouštět 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 hepatobiliární 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 žlučovodů, 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 popsané 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

Kukuřičný škrob

Magnesium-stearát (E470b)

#### *Obal tobolek:*

Želatina

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 krabičce.  
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  
5A Bokka tac-Carcara  
Limiti ta' l-Mgarr  
MGR 1731  
Malta

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

43/296/24-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 05. 11. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 12. 2025