

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Холудексан 300 mg твърди капсули
Choludexan 300 mg capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ	
Кратка характеристика на продукта - приложение	
Към Рег. №	20200037
Разрешение №	BG/МММБ-53986
30. 03. 2021	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Холудексан съдържа 300 mg урсоеоксихолева киселина (*ursodeoxycholic acid*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Холудексан са ярко червено-розови, непрозрачни, твърди желатинови капсули (размер 0), съдържащи бял или почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Холудексан е показан за лечение на:

- разтваряне на радиопрозрачни холестеролови жлъчни камъни при пациенти с функциониращ жлъчен мехур;
- билиарен рефлукс гастрит;
- първична билиарна цироза (ПБЦ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Няма възрастови ограничения за използването на Холудексан.

Дозировка

За различните показания се препоръчва следната дневна доза.

За разтваряне на холестеролови жлъчни камъни

Приблизително 10 mg на kg телесно тегло (ТТ) дневно, както следва:

- до 60 kg - 2 капсули дневно;
- 61-80 kg - 3 капсули дневно;
- 81-100 kg - 4 капсули дневно;
- повече от 100 kg - 5 капсули дневно.

Твърдите капсули трябва да се поглъщат цели, с малко течност, вечер преди лягане. Холудексан трябва да се приема редовно.

За разтваряне на жлъчните камъни обикновено са необходими 6-24 месеца. Ако не се наблюдава намаляване на размера на жлъчните камъни след 12 месеца, лечението трябва да се преустанови.



Ефективността на лечението трябва да се проверява чрез ултразвуково или рентгенографско изследване на всеки 6 месеца. При проследяващите изследвания трябва да се провери дали междуременно не е настъпила калцификация на жлъчните камъни. Ако случаят е такъв, лечението трябва да се преустанови.

За лечение на билиарен рефлукс гастрит

Една твърда капсула Холудексан се поглъща цяла, с малко течност, един път дневно, вечер преди лягане.

За лечение на билиарен рефлукс гастрит Холудексан се приема обикновено в продължение на 10-14 дни. Най-общо, продължителността на лечението зависи от хода на заболяването. Лекуващият лекар преценява продължителността на лечението при всеки отделен случай.

За лечение на първична билиарна цироза (ПБЦ)

Дневната доза зависи от телесното тегло и варира от 3 до 7 твърди капсули (14 ± 2 mg урсоеоксихолева киселина на kg телесно тегло). През първите 3 месеца на лечението дневната доза Холудексан трябва да се приема в разделени приеми сутрин, по обяд и вечер. С подобряване на чернодробните функционални изследвания, общата дневна доза може да бъде приемана един път дневно, вечер.

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg/kg/TT)	Холудексан			
		През първите три месеца			След това
		сутрин	обед	вечер	вечер (веднъж дневно)
47-62	12-16	1	1	1	3
63-78	13-16	1	1	2	4
79-93	13-6	1	2	2	5
94-109	14-16	2	2	2	6
Над 110		2	2	3	7

Твърдите капсули трябва да се поглъщат цели, с малко течност. Холудексан трябва да се приема редовно.

Приемът на Холудексан при лечение на ПБЦ може да продължи неопределено време. В редки случаи при пациенти с ПБЦ, клиничните симптоми може да се влошат (напр. да се увеличи пруритуса) в началото на лечението. В такъв случай лечението трябва да започне с една капсула Холудексан дневно, като всяка следваща седмица, дневната доза се увеличава постепенно с 1 капсула, до достигане на указаната дозировка.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Холудексан не трябва да се употребява при пациенти със:

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- остро възпаление на жлъчния мехур и жлъчните пътища;
- запушване на жлъчните пътища (запушване на общия жлъчен канал или на ductus cysticus);
- чести епизоди на жлъчни колики;



- калцифицирани жлъчни камъни, които не се визуализират при рентгеново изследване;
- нарушена контрактилност на жлъчния мехур;
- свръхчувствителност към жлъчни киселини.

Педиатрична популация

- неуспешна портоентеростомия, или невъзстановен жлъчен отток при деца с билиарна атрезия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Холудексан трябва да се приемат под лекарско наблюдение.

Чернодробните функционални изследвания (АСАТ/СГОТ, АЛАТ/СГПТ, у-ГТ) трябва да се проследяват на всеки 4 седмици през първите 3 месеца на лечението, а след това - веднъж на всеки 3 месеца. Освен, че така се установяват повлияващите се и неповлияващите се сред пациентите, третираны за ПБЦ, това проследяване подпомага и ранното откриване на потенциално влошаване на чернодробния статус, особено при пациенти с напреднал стадий на ПБЦ.

За разтваряне на холестеролови жлъчни камъни

С оглед да се прецени ефекта от лечението и за навременно откриване на всяка калцификация на жлъчните камъни, в зависимост от размера на камъка се препоръчва рентгеново изследване на жлъчния мехур (перорална холецистография) с обзорна и прицелна рентгенографии в изправено и лежащо положение (ултразвуков контрол) 6-10 месеца след началото на лечението.

Холудексан не трябва да се приемат, ако жлъчните камъни не се визуализират рентгенографски или в случаи на калцификация, нарушен контрактилитет на жлъчния мехур или чести епизоди на жлъчни колики.

Жените, приемащи Холудексан за разтваряне на жлъчни камъни, трябва да използват ефективен нехормонален метод на контрацепция, тъй като хормоналните контрацептиви може да стимулират билиарната литиаза (вж. точки 4.5 и 4.6).

За лечение на напреднал стадий на ПБЦ

В много редки случаи се наблюдава декомпенсация на чернодробна цироза, която частично претърпява обратно развитие след преустановяване на лечението.

При пациенти с ПБЦ, в редки случаи се наблюдава влошаване на клиничните симптоми в началото на лечението, напр. увеличен сърбеж. В този случай дозата на Холудексан трябва да се намали до една капсула дневно и след това постепенно отново да се увеличи, както е описано в точка 4.2.

При възникване на диария, дозата трябва да се намали, а в случаите на персистираща диария, лечението трябва да се преустанови.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Холудексан капсули не трябва да се прилага едновременно с колестирамин, колестипол или антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и/или алуминиев оксид, например смектит, защото тези продукти се свързват с урсоеоксихолевата киселина в червата и по този начин намаляват нейната абсорбция и ефикасност. Ако се налага приложението на продукт, съдържащ някое от тези активни вещества, той трябва да се приема поне 2 часа преди или след Холудексан.

Холудексан може да наруши абсорбцията на циклоспорин в червата. Пациенти, които провеждат лечение с циклоспорин подлежат на контрол на серумното ниво на същия, и при нужда, уточняване на дозата циклоспорин от лекуващия лекар.



В отделни случаи Холудексан може да намали абсорбцията на ципрофлоксацин. В клинично проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на урсоеоксихолева киселина (500 mg/ден) и розувастатин (20 mg/ден) е довело до леко увеличени плазмени нива на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие по отношение и на други статини е неизвестно.

Доказано е, че урсоеоксихолева киселина понижава максималните плазмени концентрации (C_{max}) и площта под кривата (AUC) на калциевия антагонист нитрендипин при здрави доброволци. Препоръчва се внимателно мониториране на резултатите от едновременната употреба на нитрендипин и урсоеоксихолева киселина. Може да е необходимо увеличаване на дозата на нитрендипин. Съобщено е и взаимодействие с намаляване на терапевтичните ефекти на дапсон. Тези наблюдения, заедно с *in vitro* находките, подсказват за известен потенциал на урсоеоксихолева киселина да индуцира цитохромните ензими P450 3A. Подобна индукция, обаче, не е наблюдавана при добре замислено проучване за взаимодействията с будезонид, който е известен субстрат на цитохромните ензими P450 3A.

Естрогенните хормони и понижаващите холестерола в кръвта продукти, като клофибрат, увеличават секрецията на холестерол от черния дроб и могат, следователно, да стимулират билиарната литиаза, което представлява обратен ефект по отношение на действието на урсоеоксихолевата киселина, използвана за разтваряне на жлъчните камъни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на урсоеоксихолева киселина при бременни.

Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност през ранната гестационна фаза (вж. точка 5.3).

Холудексан не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат лекувани с Холудексан само ако прилагат надежден метод на контрацепция, като се препоръчват нехормонални противозачатъчни мерки или перорални противозачатъчни средства с ниско съдържание на естроген. При пациентки, приемащи Холудексан за разтваряне на жлъчни камъни, обаче, трябва да се прилага само ефективна нехормонална контрацепция, тъй като хормоналните перорални контрацептиви могат да стимулират билиарната литиаза.

Преди започване на лечението трябва да се изключи съществуваща бременност.

Кърмене

Според малкото на брой документирані случаи на кърмещи жени, стойностите на урсоеоксихолева киселина в кърмата са много ниски и вероятно не могат да се очакват нежелани реакции при кърмачето.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват повлияване на урсоеоксихолевата киселина върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват данни за ефекти върху фертилитета при хора след лечение с урсоеоксихолева киселина.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Урсоеоксихолевата киселина не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, които се свързват с употребата на урсодехсохолева киселина са подредени по системно- органични класове и оценката е върху следната наблюдавана честота.

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашино-чревни нарушения

При клиничните изпитвания, съобщенията за вискозни изпражнения или диария по време на лечение с урсодехсохолева киселина са чести.

Много рядко, по време на лечение на ПБЦ, може да се появи силна абдоминална болка в дясната коремна половина.

Хепатобилиарни нарушения

По време на лечението с урсодехсохолева киселина, в много редки случаи може да настъпи калцификация на жлъчните камъни. По време на лечение на напреднала фаза на ПБЦ, в много редки случаи се наблюдава декомпенсация на чернодробна цироза, която частично претърпява обратно развитие след спиране на лечението.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много рядко, може да се появи уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

България

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

В случаи на предозиране може да се появи диария. Обикновено е малко вероятно да се стигне до предозиране, защото с увеличаване на дозата, абсорбцията на урсодехсохолева киселина намалява и екскрецията с фекалиите се увеличава.

Лечение

Не е необходимо прилагане на специфични мерки, а последствията от диарията трябва да се лекуват симптоматично с възстановяване на равновесието на телесните течности и електролити.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лечение на жлъчката и черния дроб; съдържащи жлъчна киселина лекарствени средства.

АТС код: A05AA02

Механизъм на действие

Физиологично, малки количества от урсodeоксихолева киселина се намират в жлъчката на човека.

След перорално приложение урсodeоксихолевата киселина намалява холестероловата сатурация в жлъчката чрез потискане на холестероловата абсорбция в червата и намаляване на холестероловата секреция в жлъчката. Навярно в резултат от дисперсията на холестерола и образуването на течни кристали, се получава постепенно разтваряне на холестероловите жлъчни камъни.

Според съвременните познания, ефектите на урсodeоксихолева киселина при чернодробни заболявания и холестаза се дължат на относителна замяна на липофилните токсични жлъчни киселини с детергентно действие с хидрофилната, цитопротективна нетоксична урсodeоксихолева киселина, както и на подобрената хепатоцитна секреция и имунорегулаторни процеси.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложената урсodeоксихолева киселина се абсорбира бързо в йеюна и горната част на илеума чрез пасивен транспорт, а в терминалния илеум чрез активен транспорт. Степента на абсорбция обикновено е 60-80%. След абсорбцията, жлъчната киселина се подлага на почти пълна 96-98% конюгация с аминокиселините глицин и таурин в черния дроб и след това се екскретира в жлъчката. Първоначалният клирънс през черния дроб е до 60%.

Разпределение

След абсорбцията, жлъчната киселина се подлага на почти пълна 96-98% конюгация с аминокиселините глицин и таурин в черния дроб и след това се екскретира в жлъчката.

В зависимост от дневната доза и подлежащото заболяване или състояние на черния дроб по-хидрофилната урсodeоксихолева киселина се натрупва в жлъчката. В същото време се наблюдава относително намаляване на другите, по-липофилни жлъчни киселини.

Биотрансформация

Под влияние на чревните бактерии, претърпява частична деградация до 7-кетолитохолева киселина и литохолева киселина. Литохолевата киселина е хепатотоксична и причинява увреждане на чернодробния паренхим при някои животински видове. При човека се резорбират само много малки количества литохолева киселина, които се детоксикират в черния дроб чрез сулфуриране, преди да се екскретират с жлъчката и окончателно да се отстранят с изпражненията.

Елиминиране

Времето на биологичното полуживотно полуелиминиране на урсodeоксихолева киселина е 3,5-5,8



5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучванията за остра токсичност при животни не показват никакво токсично увреждане.

Хронична токсичност

Проучванията за субхронична токсичност при маймуни показват хепатотоксичен ефект, включващ функционални промени (напр. промени на чернодробните ензими) и морфологични промени, като пролиферация на жлъчните канали, огнища на портално възпаление и хепатоцелуларна некроза в групите, получаващи високи дози. Тези токсични ефекти най-вероятно се дължат на литохолевата киселина, метаболит на урсоеоксихолевата киселина, която при маймуните, за разлика от хората, не се детоксикира. Клиничният опит потвърждава, че описаните хепатотоксични ефекти не са от значение при хората.

Карциногенен и мутагенен потенциал

Дългосрочните проучвания при мишки и плъхове не откриват доказателства за карциногенен потенциал на урсоеоксихолевата киселина.

In vitro и *in vivo* изследванията за генотоксичност на урсоеоксихолевата киселина са отрицателни.

Репродуктивна токсичност

При проучвания върху плъхове е наблюдавана аплазия на опашката след прилагане на урсоеоксихолева киселина в доза 2000 mg/kg телесно тегло.

При зайци не са установени тератогенни ефекти, въпреки установените ембриотоксични ефекти (при доза 100 mg урсоеоксихолева киселина/kg телесно тегло). Урсоеоксихолевата киселина не влияе върху фертилитета на плъхове и не засяга пери-/постнаталното развитие на поколението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Al блистер. Един блистер може да съдържа 10 или 20 капсули.

Една картонена кутия съдържа:

- 1 блистер с 20 капсули
- 2 блистера всеки с по 10 капсули – общо 20 капсули;
- 5 блистери всеки с по 20 капсули – общо 100 капсули.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20200034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

05.03.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2021 г.

