

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALA A MEDICAMENTULUI

Choludexan 250 mg/5 ml, suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml conțin acid ursodeoxicolic (AUDC) 250 mg

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 11,39 mg/5 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.

Suspensie orală de culoare albă, omogenă, cu mici bule de aer și cu miros de lamâie.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Choludexan 250 mg/5 ml suspensie este indicat pentru tratamentul cirozei biliare primare (CBP) și pentru dizolvarea calculilor biliari radiotransparenți la pacienții cu funcția vezicii biliare intactă.

Copii și adolescenți

Tulburări hepatobiliare asociate cu fibroză chistică la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 18 ani.

4.2. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

Doze

Nu există restricții privind utilizarea Choludexan suspensie orală. Pentru diferite indicații este recomandată următoarea doză zilnică:

Pentru tratamentul cirozei biliare primare (CBP)

Doza zilnică depinde de greutatea corporală, și este de aproximativ 14+2 mg acid ursodeoxicolic/kg.

În timpul primelor 3 luni de tratament, Choludexan suspensie orală trebuie utilizată în doze divizate pentru întreaga zi. Dacă parametrii funcției hepatice se îmbunătățesc, doza zilnică poate fi administrată o dată pe zi, în timpul serii.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg/kg)	Măsurile dozatoare de Choludexan suspensie orală*			
		primele 3 luni			ulterior
		dimineța	prânz	seara	seara
8 – 11	12 – 16	-	¼	¼	½
12 – 15	12 – 16	¼	¼	¼	¾
16 – 19	13 – 16	½	-	½	1
20 – 23	13 – 15	¼	½	½	1 ¼
24 – 27	13 – 16	½	½	½	1 ½
28 – 31	14 – 16	¼	½	1	1 ¾
32 – 39	12 – 16	½	½	1	2
40 – 47	13 – 16	½	1	1	2 ½

48 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 80	12 – 16	1	1	2	4
81 – 95	13 – 16	1	2	2	5
96 – 115	13 – 16	2	2	2	6
Peste 115		2	2	3	7

Choludexan suspensie orală trebuie utilizat conform schemei de dozare de mai sus. Suspensia orală trebuie administrată în mod regulat.

Utilizarea Choludexan suspensie orală în ciroza biliară primară poate fi continuată pe termen nelimitat.

Dizolvarea calculilor biliari

Doza recomandată este de aproximativ 10 mg AUCD pe kg și zi, corespunzând în funcție de greutate la:

Greutate corporală (kg)	Măsuri dozatoare	Echivalent în ml
51 - 65 kg	2½	12,5
66 - 80 kg	3	15
81 - 100 kg	4	20
peste 100 kg	5	25

*1 măsură dozatoare (echivalent la 5 ml suspensie orală) conține 250 mg AUCD.

Choludexan 250mg/5ml suspensie trebuie administrat seara, înainte de ora de culcare. Suspensia trebuie administrată cu regularitate.

Timpul necesar pentru dizolvarea calculilor biliari variază între 6 și 24 de luni, în funcție de dimensiunea și compoziția acestora.

Colecistografii sau ecografiile de control pot fi utile din 6 în 6 luni, până la dispariția calculilor.

Tratamentul trebuie continuat până la absența calculilor pe 2 colecistografii și/sau ecografii succesive, efectuate după 4-12 săptămâni, deoarece aceste tehnici nu permit vizualizarea calculilor cu dimensiuni mai mici de 2 mm. Probabilitatea recurențelor calculilor biliari după tratamentul cu dizolvanti de acizi biliari a fost estimat ca fiind 50% la 5 ani. Eficacitatea Choludexan în tratamentul calculilor biliari radio-opaci sau parțial radio-opaci nu a fost testată, dar aceștia sunt în general considerați ca fiind mai puțin solubili decât calculii radiotransparenți. Calculii non-colesterolici, responsabili pentru 10-15% din calculii radio-opaci pot să nu fie dizolvați de acizii biliari.

Vârstnici:

Nu există dovezi care să sugereze că este necesară modificarea dozelor pentru adulți, dar se recomandă măsurile de siguranță.

Copii și adolescenți

Calculii bogați în colesterol sunt rar întâlniți la copii, dar când aceștia apar, dozele de administrare trebuie adaptate greutății corporale.

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 18 ani cu fibroză chistică: 20 mg/kg/zi în 2-3 doze divizate, care se poate crește până la 30 mg/kg/zi, dacă este cazul.

Foarte rar, pot fi afectați de această boală și copii cu greutatea corporală sub 10 kilograme.

Greutate corporală (kg)	Choludexan suspensie (ml)	
	Dimineața	Seara
4	0.8	0.8
4.5	0.9	0.9
5	1.0	1.0
5.5	1.1	1.1
6	1.2	1.2
6.5	1.3	1.3
7	1.4	1.4
7.5	1.5	1.5
8	1.6	1.6
8.5	1.7	1.7
9	1.8	1.8
9.5	1.9	1.9
10	2.0	2.0

Greutate corporală peste 10 kg: Dozarea a 20-25 mg acid ursodeoxicolic/kg/zi
 Dispozitiv de măsurare: măsură dozatoare

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg/kg corp)	Măsură dozatoare de Choludexan suspensie*	
		Dimineața	Seara
11 – 12	21-23	½	½
13 – 15	21-24	½	¾
16 – 18	21-23	¾	¾
19 – 21	21-23	¾	1
22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	1¼
27 – 29	22-23	1¼	1¼
30 – 32	21-23	1¼	1½
33 – 35	21-23	1½	1½
36 – 38	21-23	1½	1¾
39 – 41	21-22	1¾	1¾
42 – 47	20-22	1¾	2
48 – 56	20-23	2¼	2¼
57 – 68	20-24	2¾	2¾
69 – 81	20-24	3¼	3¼
82 – 100	20-24	4	4
>100		4½	4½

*Tabel de conversie:

	Choludexan suspensie	Acid ursodeoxicolic
1 măsură	= 5 ml	= 250 mg
$\frac{3}{4}$ măsură	= 3.75 ml	= 187.5 mg
$\frac{1}{2}$ măsură	= 2.5 ml	= 125 mg
$\frac{1}{4}$ măsură	= 1.25 ml	= 62.5 mg

4.3. Contraindicații

Choludexan este contraindicat pacienților cu:

- hipersensibilitate la substanța activă acidul ursodeoxicolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- inflamație acută a colecistului sau a căilor biliare.
- obstrucție a căilor biliare (blocajul căilor biliare sau a canalului cistic)
- episoade frecvente de colică biliară;
- calculi radio-opaci;
- tulburări de contractilitate la nivelul veziculei biliare

Copii cu vârsta între 1 lună și 18 ani cu tulburări hepato-biliare asociate cu fibroză chistică

- la copii cu atrezie biliară, în cazul unei hepatoenterostomii nereușite sau fără restabilirea fluxului biliar normal.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea de Choludexan 250 mg/5 ml se va efectua sub supravegherea medicului.

În timpul primelor 3 luni de tratament, parametrii funcției hepatice AST (SGOT), ALT (SGPT) și γ -GT trebuie monitorizați de medic la fiecare 4 săptămâni, apoi la fiecare 3 luni. În afară de situațiile care permit identificarea de răspuns și non-răspuns la pacienții tratați pentru ciroza biliară primară (CBP), această monitorizare ar permite, de asemenea, depistarea precoce a deteriorării hepatice potențiale, în special la pacienții cu ciroză biliară în stadiu avansat.

Când este utilizat pentru tratamentul cirozei biliare în stadiu avansat:

Au fost observate, în cazuri foarte rare situații de decompensare a cirozei hepatice, care parțial a regresat, după întreruperea tratamentului.

La pacienții cu CBP, în cazuri rare, simptomele clinice se pot înrăutăți la începutul tratamentului, de exemplu pruritul se poate intensifica. În acest caz, tratamentul trebuie mai întâi realizat cu o doză zilnică mai mică de Choludexan suspensie și apoi doza trebuie crescută treptat așa cum este descris la pct.4.2.

În cazul în care apare diareea, doza trebuie redusă și, în cazurile de diaree persistentă, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă este utilizat pentru dizolvarea calculilor biliari colesterolici:

Pentru evaluarea progresului terapeutic și pentru detectarea în mod oportun a oricărei calcifieri a calculilor biliari, în funcție de mărimea calculilor, vezica biliară trebuie vizualizată (colecistografie orală, control cu ultrasunet) la 6 - 10 luni după începerea tratamentului.

Dacă vezicula biliară nu poate fi vizualizată cu ajutorul imaginilor cu raze-X, sau, în cazurile de calculi biliari calcificați, de contractilitate insuficientă a veziculei biliare sau episoade frecvente de colică biliară, Choludexan suspensie orală nu trebuie utilizat.

Pacientele care iau Choludexan suspensie pentru dizolvarea calculilor biliari, ar trebui să utilizeze măsuri contraceptive non-hormonale eficiente, deoarece contraceptivele hormonale orale pot crește litiaza biliară (vezi pct. 4.5 și 4.6).

O măsură dozatoare (echivalent cu 5 ml) de Choludexan suspensie conține 0,50 mmol (11,39 mg) de sodiu.

Aceasta trebuie luat în considerație de către pacienții cu dietă controlată pentru sodiu.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Choludexan suspensie nu trebuie administrat concomitent cu colestiramină, colestipol sau antacide ce conțin hidroxid de aluminiu și/sau smectită (oxid de aluminiu), deoarece aceste preparate leagă acidul ursodeoxicolic în intestin și, de aceea, inhibă absorbția și eficacitatea sa. Dacă utilizarea preparatelor conținând aceste substanțe este necesară, administrarea trebuie făcută cu cel puțin 2 ore înainte sau după administrarea Choludexan suspensie orală.

Choludexan suspensie poate modifica absorbția ciclosporinei în intestin. La pacienții cărora li se administrează tratament cu ciclosporină, concentrația plasmatică a ciclosporinei trebuie verificată periodic de către medic, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată, dacă este necesar.

În cazuri izolate, Choludexan suspensie orală reduce absorbția ciprofloxacinei.

Într-un studiu clinic efectuat pe voluntari sănătoși, după administrarea concomitentă de AUCD (500mg/zi) și rosuvastatin (20mg/zi) a condus la creșterea ușoară a concentrațiilor plasmatiche de rosuvastatină. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei interacțiuni în ceea ce privește alte statine.

AUCD a arătat că reduce concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curbă (ASC) a antagonistului de calciu nitrendipină la voluntari sănătoși. Se recomandă monitorizarea efectelor utilizării concomitente a nitrendipinei și AUCD. Este posibil să fie necesară creșterea dozelor de nitrendipină. A fost, de asemenea, raportată o interacțiune cu o reducere a efectului terapeutic al dapsoniei. Aceste observații, împreună cu constatările in vitro ar putea indica un potențial pentru AUCD pentru a induce enzimele citocromului P450 3A. Totuși, acest efect inductor nu a fost observat într-un studiu clinic de interacțiune cu budesonida, care este cunoscută ca fiind un substrat al citocromului P450 3A.

Hormonii estrogeni și medicamentele hipocolesterolemizante, cum ar fi clofibrat, cresc secreția hepatică de colesterol, ceea ce poate favoriza litiaza biliară, care este un contra-efect al AUCD utilizat pentru dizolvarea calculilor biliari.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile pe animale nu au evidențiat efecte toxice asupra fertilității (vezi pct.5.3). Nu sunt disponibile date privind efectele asupra fertilității la om după utilizarea AUCD.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea AUCD la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în timpul primei faze de gestație (vezi pct. 5.3). Choludexan suspensie orală nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

Femeile potențial fertile trebuie tratate numai dacă utilizează metode adecvate de contracepție:

Sunt recomandate măsuri contraceptive non-hormonale sau contraceptive orale cu conținut scăzut de estrogen. Cu toate acestea, la pacientele care au luat Choludexan pentru dizolvarea de calculi

biliari, ar trebui utilizate măsuri contraceptive non-hormonale, deoarece contraceptivele hormonale orale pot crește litiaza biliară.

Posibilitatea unei sarcini trebuie exclusă înaintea începerii tratamentului.

Alăptarea

Conform celor câteva cazuri documentate de utilizare în timpul alăptării, nivelul de AUDC excretat în laptele matern este foarte scăzut și probabil nu vor apărea reacții adverse la sugarii alăptați.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Choludexan nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasele de sisteme și organe, conform terminologiei și frecvenței MedDRA și divizate în următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ până la $\leq 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ până la $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată în baza datelor disponibile).

Tulburări gastro-intestinale:

În timpul studiilor clinice, au fost raportate frecvent cazuri de materii fecale moi, păstoase sau diaree în cursul tratamentului cu acid ursodeoxicolic.

Foarte rar, au fost raportate cazuri de durere abdominală în partea dreaptă superioară în cazul pacienților cu ciroze biliare primare.

Tulburări hepatobiliare:

În timpul tratamentului cu acid ursodeoxicolic, calcifierea calculilor veziculei biliare poate apare în cazuri foarte rare.

În timpul tratamentului stadiilor avansate de ciroză biliară primară, în cazuri foarte rare s-a observat decompensarea cirozei hepatice, care a regresat parțial după ce tratamentul a fost întrerupt.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rar poate apărea urticarie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite de a continua monitorizarea raportului dintre beneficiul și riscul medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze oricare reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9. Supradozaj

Diareea poate să apară în cazurile de supradozaj. În general, alte simptome ale supradozajului sunt improbabile, deoarece absorbția acidului ursodeoxicolic scade cu creșterea dozei și, de aceea, este excretat mai mult în fecale.

Nu sunt necesare măsuri specifice de contracarare, iar consecințele diareei trebuie tratate simptomatic, cu refacerea balanței hidro-electrolitice.

Informații suplimentare referitoare la anumite categorii de populație:

Tratamentul pe termen lung cu doze mari de AUCD (28-30mg/kg/zi) la pacienții cu colangită sclerozantă primară (utilizare în afara indicațiilor aprobate) a fost asociat cu frecvențe mai mari de apariție a reacțiilor adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapia vezicii biliare, preparate cu acizi biliari.

Codul ATC: A05AA02.

AUCD este un acid biliar care reduce saturarea de colesterol a bilei prin inhibarea absorbției de colesterol în intestin și scăderea secreției de colesterol în vezica biliară. Probabil, ca rezultat al dispersării colesterolului și formării cristalelor lichide, are loc o dizolvare treptată a calculilor biliari de colesterol.

Studiile *in vitro*, au demonstrat că acidul ursodeoxicolic are efect hepatoprotector direct și reduce toxicitatea sărurilor biliare hidrofobe. Efectul acidului ursodeoxicolic în tulburările hepatice și colestatice se pare că se datorează unui schimb relativ al acizilor biliari toxici, lipofilici, similari detergentului cu acidul ursodeoxicolic netoxic, hidrofilic, citoprotector, ce determină îmbunătățirea capacității secretoare a hepatocitelor și a proceselor imunoregulatorie.

Copii și adolescenți

Fibroză chistică

Sunt disponibile rapoarte clinice rezultate din experiența pe termen lung de până la 10 ani și mai mult referitoare la efectele tratamentului cu acid ursodeoxicolic (AUCD) la copii cu tulburări hepatobiliare asociate cu fibroză chistică (FC). Există dovezi că tratamentul cu AUCD poate reduce proliferarea ductelor biliare, poate stopa progresia deteriorării histologice și chiar ameliora modificările tisulare hepatobiliare atunci când este administrat în faza incipientă a tulburărilor hepatobiliare asociate cu fibroză chistică (FC).

Tratamentul cu AUCD trebuie început imediat după confirmarea diagnosticului de tulburări hepatobiliare asociate cu fibroză chistică (FC), în scopul de a optimiza eficacitatea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

AUCD apare în mod natural în organism. La administrare pe cale orală, este absorbit rapid și complet.

Se cuplează cu proteinele plasmatice în raport de 96-98%. Se metabolizează în ficat prin conjugarea cu aminoacizii glicina și taurina.

Sub influența bacteriilor intestinale, are loc o degradare parțială la acid 7-cetolitolcolic și acid litocolic. Acidul litocolic este hepatotoxic și produce distrugerea parenchimului hepatic la un număr de specii animale.

La om, doar foarte mici cantități sunt absorbite, care sunt sulfatate în ficat și astfel detoxificate, înainte de a fi excretate în vezica biliară și în final în fecale.

5.3. Date preclinice de siguranță

a) Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută pe animale nu au demonstrat nici o toxicitate.

b) Toxicitate cronică

Studiile de toxicitate subcronică la maimuțe au demonstrat efecte hepatotoxice la grupurile cărora li s-au administrat doze mari, inclusiv modificări funcționale (de exemplu modificări ale enzimelor

hepatice) și modificări morfologice, cum sunt proliferarea canalului biliar, focare inflamatorii portale și necroză hepatocelulară. Aceste efecte toxice sunt cel mai probabil atribuibile acidului litocolic, un metabolit al acidului ursodeoxicolic, care la maimuțe – nu și la om – nu este detoxifiat. Experiența clinică confirmă că efectele hepatotoxice descrise nu au relevanță aparentă la om.

c) Potențial carcinogen și mutagen

Studiile pe termen lung efectuate la șoareci și șobolani nu au demonstrat că acidul ursodeoxicolic are potențial carcinogen.

Testele toxicologice genetice in vitro și in vivo efectuate cu acid ursodeoxicolic au fost negative. Testele cu acid ursodeoxicolic nu au demonstrat nici o dovadă a efectului mutagen.

d) Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile efectuate la șobolani, malformațiile cozii au apărut după doza de 2000 mg/kg. La iepuri, nu au fost observate efecte teratogene, deși au fost efecte embriotoxice (de la doza de 100 mg/kg).

Acidul ursodeoxicolic nu a dat nici un efect asupra fertilității la șobolani și nu a afectat dezvoltarea peri- și postnatală a puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid benzoic
Acid citric anhidru
Glicerol
Celuloză microcristalină
Carmeloză sodică
Clorură de sodiu
Citrat de sodiu
Ciclamat de sodiu
Propilenglicol
Xilitol
Aromă de lămâie
Apa purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

După prima deschidere a flaconului: 4 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în loc ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Suspensie orală 100 ml sau 250 ml în flacon din sticlă, de culoare brună.

Un flacon împreună cu dozatorul și prospectul pentru pacient în cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

World Medicine Ltd, Georgia

Berbuti No. 10/Almasiani No.19-21, office No.26 (blok II), Tbilisi

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

100ml 24849

250ml 24850

9. DATA AUTORIZĂRII

13.09.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2018.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>