

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BILEXIN 250 mg film tablete
ursodeoksiholna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna film tableta sadrži 250 mg ursodeoksiholne kiseline.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: laktoza (monohidrat).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bilexin 250 mg film tablete su bijele do gotovo bijele boje, duguljastog oblika, bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za terapiju primarne bilijarne ciroze (PBC), pod uslovom da ne postoji dekompezovana ciroza jetre.

Za otapanje holesterolskih kamenaca u žučnoj kesi. Žučni kamenci ne smiju biti vidljivi na rendgenu i ne smiju prelaziti veličinu od 15 mm u dijametru. Funkcija žučne kese ne smije biti značajno smanjena bez obzira na prisutne žučne kamence.

Za tretman žučnog reflusnog gastritisa.

Pedijatrijska populacija:

Za terapiju hepatobilijarnog poremećaja koji je povezan sa cističnom fibrozom kod djece uzrasta od 6
do 18 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ne postoje dobne granice za primjenu lijeka Bilexin.

Bilexin se primjenjuje oralno.

Preporučene su sljedeće dnevne doze za različite indikacije:

Za terapiju primarne bilijarne ciroze (PBC):

Dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini i iznosi između 3 i 7 film tableta (14 ± 2 mg ursodeoksiholne kiseline po kg tjelesne težine).

Za vrijeme prva 3 mjeseca, Bilexin 250 mg film tablete potrebno je primjenjivati u podijeljenim dozama tokom dana. S poboljšanjem pokazatelja funkcije jetre, dnevna doza se može primjenjivati jednom dnevno uveče.

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg/tjelesne težine)	Film tablete			
		Prva 3 mjeseca			Nakon toga
		ujutro	sredinom dana	uveče	Uveče (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

Film tablete se moraju primjenjivati cijele s malo tečnosti, pazeći da se uzimaju redovno.

Kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom, u rijetkim slučajevima se može desiti da se klinički simptomi pogoršavaju na početku terapije npr. moguć pojačan svrbež. U ovom slučaju, terapija treba biti nastavljena sa 1 Bilexin film tabletom dnevno, zatim se terapija može povećavati (povećanje dnevne doze sedmično dodavanjem 1 Bilexin film tablete) sve dok se ne postigne doza predviđena u gornjoj shemi.

Primjena Bilexin 250 mg film tableta kod primarne bilijarne ciroze nije vremenski ograničena.

Za otapanje žučnih kamenaca:

Oko 10 mg ursodeoksiholne kiseline po kg tjelesne težine, što odgovara:

do 60 kg	2 film tablete
61-80 kg	3 film tablete
81- 100 kg	4 film tablete
preko 100 kg	5 film tableta

Film tabletu treba progutati cijelu sa dovoljnom količinom tečnosti uveče prije spavanja. Film tablete se moraju primjenjivati redovno.

Trajanje liječenja

Vrijeme potrebno za otapanje žučnih kamenaca je od 6-24 mjeseca. Ukoliko se ne primijeti reduciranje veličine žučnih kamenaca poslije 12 mjeseci, terapiju ne treba nastavljati.

Uspjeh liječenja treba provjeravati ultrazvukom ili rendgenom svakih 6 mjeseci. Navedene pretrage treba da pokažu da li je u međuvremenu došlo do pojave kalcifikacije kamenaca. Ukoliko je to slučaj, terapiju treba prekinuti.

Za terapiju žučnog refluksnog gastritisa

1 film tabletu progutati cijelu, s malo tečnosti, jednom dnevno, uveče prije spavanja.

Film tablete treba primjenjivati 10-14 dana. Vrijeme trajanja terapije ovisi od težine oboljenja.

Odgovorni ljekar će odrediti vrijeme trajanja terapije ovisno od slučaja do slučaja.

Hepatobilijarni poremećaji povezani sa cističnom fibrozom

Pedijatrijska populacija

Djeca sa cističnom fibrozom uzrasta od 6 do 18 godina: Doza od 20 mg/kg/dan podijeljeno u 2-3 pojedinačne doze, sa mogućim povećanjem na dozu od 30 mg/kg/dan, ukoliko je potrebno.

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg/tjelesne težine)	Bilexin 250 mg film tablete		
		ujutro	sredinom dana	uveče
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

4.3. Kontraindikacije

Bilexin se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa:

- preosjetljivosti na žučne kiseline ili na bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.
- akutnom inflamacijom žučne kese ili bilijarnog trakta
- okluzijom bilijarnog trakta (okluzija bilijarnog duktusa ili cističnog duktusa)
- učestalim epizodama bilijarnih kolika
- radiološki neprovidnim, kalcificiranim žučnim kamencima
- poremećenom kontraktilnosti žučne kese

Pedijatrijska populacija

- neuspješna portoenterostomija ili u slučajevima bez pojave dobrog protoka žuči u djece s bilijarnom atrezijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Bilexin se mora primjenjivati pod nadzorom ljekara.

U prva tri mjeseca liječenja, jetrene parametre AST (SGOT), ALT (SGPT) i γ -GT ljekar treba kontrolisati svake 4 sedmice i kasnije svaka tri mjeseca. Osim što omogućava utvrđivanje efikasnosti terapije, ovim monitoringom se može utvrditi i rano potencijalno pogoršanje stanja jetre, posebno kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom u uznapredovalom stadiju.

Kada se koristi u terapiji uznapredovalog stadija primarne bilijarne ciroze:

U vrlo rijetkim slučajevima primijećena je pojava dekompenzirane ciroze jetre, sa parcijalnom regresijom nakon što je liječenje prekinuto. Kod pacijenata sa PBC, u rijetkim slučajevima, može doći do pogoršanja kliničkih simptoma na početku liječenja npr. svrbež se može pogoršati. U tom slučaju dozu je potrebno smanjiti na 250 mg dnevno i postepeno povećavati kao što je opisano u dijelu 4.2.

Kada se koristi za otapanje holesterolskih žučnih kamenaca:

Za procjenu toka liječenja i pravovremeno otkrivanje eventualne kalcifikacije žučnih kamenaca, zavisno od veličine kamenca, potrebno je 6 do 10 mjeseci nakon početka liječenja prikazati žučnu kesu (oralna holecistografija) s preglednom i kosom snimkom u stojećem i supinatornom položaju (ultrazvučna kontrola).

Ukoliko se žučna kesa ne može prikazati na rendgenu ili u slučajevima kalcificiranih žučnih kamenaca, poremećene kontraktilnost žučne kese ili čestih epizoda žučnih kolika, Bilexin se ne smije primjenjivati. Pacijentice koje primjenjuju ursodeoksiholnu kiselinu za rastvaranje žučnih kamenaca, trebaju koristiti učinkovitu nehormonsku kontracepciju jer primjena hormonske kontracepcije može pospješiti bilijarnu litijazu (vidjeti dio 4.5 i 4.6).

U slučaju pojave dijareje, doze se moraju smanjiti, a u slučaju dugotrajnih dijareja terapiju treba prekinuti.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bilexin se ne smije primjenjivati istovremeno sa holestiraminom, holestipolom ili antacidima koji sadrže aluminij hidroksid i/ili smektit (aluminij oksid), jer ovi preparati vežu ursodeoksiholnu kiselinu u crijevima i time smanjuju njenu apsorpciju i efikasnost. Ukoliko je primjena ovih lijekova neophodna, onda se moraju primijeniti najmanje dva sata prije ili poslije primjene lijeka Bilexin.

Bilexin može uticati na apsorpciju ciklosporina iz crijeva. Kod pacijenata koji primjenjuju ciklosporine, ljekar mora provjeriti koncentraciju ciklosporina u krvi i regulisati dozu ciklosporina ukoliko je neophodno.

U izolovanim slučajevima Bilexin može smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima uočen je blagi porast nivoa rosuvastatina u plazmi nakon konkomitantne primjene ursodeoksiholne kiseline (500 mg/dan) i rosuvastatina (20 mg/dan). Klinički značaj ove interakcije kao i potencijalnih interakcija sa drugim statinima nije poznat.

Pokazalo se da ursodeoksiholna kiselina kod zdravih ispitanika reducira plazmatsku maksimalnu koncentraciju (C_{max}) i površinu ispod krive (AUC) antagoniste kalcija nitrendipina. Preporučuje se pažljiv monitoring ishoda istovremene primjene nitrendipina i ursodeoksiholne kiseline. Može biti potrebno povećanje doze nitrendipina.

Uočena je i interakcija sa dapsonom koja za posljedicu ima reduciranje terapijskog efekta dapsona.

Ova opažanja zajedno sa *in vitro* nalazima mogući su pokazatelj eventualnog potencijala ursodeoksiholne kiseline da inducira enzim citohrom P450 3A. Međutim, indukcija nije uočena u dobro dizajniranoj studiji interakcije sa budesonidom koji je poznat kao supstrat citohroma P450 3A.

Estrogenski hormoni i agensi koji smanjuju nivo holesterola u krvi, kao što je klofibrat, pojačavaju sekreciju holesterola iz jetre i zbog toga mogu pospješiti bilijarnu litijazu, što je suprotno učinku ursodeoksiholne kiseline koja se koristi za otapanje žučnih kamenaca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj ursodeoksiholne kiseline na plodnost (vidjeti dio 5.3). Nisu dostupni podaci o uticaju liječenja sa ursodeoksiholnom kiselinom na plodnost u ljudi.

Trudnoća

Nema podataka ili su ograničeni podaci o primjeni ursodeoksiholne kiseline u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost za vrijeme rane gestacijske faze (vidjeti dio 5.3). Bilexin se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće, izuzev ako je to izričito neophodno.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi mogu primjenjivati ursodeoksiholnu kiselinu u terapiji jedino ukoliko koriste adekvatnu kontracepcijsku zaštitu: preporučuju se nehormonski kontraceptivi ili oralni kontraceptivi sa niskim dozama estrogena. Međutim, kod pacijentica koje primjenjuju ursodeoksiholnu kiselinu za otapanje žučnih kamenaca moraju se koristiti nehormonski kontraceptivi, jer hormonski oralni kontraceptivi mogu pospješiti bilijarnu litijazu.

Mogućnost trudnoće mora biti isključena prije početka terapije.

Dojenje

Na osnovu nekoliko zabilježenih slučajeva, nivo ursodeoksiholne kiseline u mlijeku dojilja je bio vrlo nizak, te nije vjerovatna pojava neželjenih reakcija u dojenčadi.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Ursodeoksiholna kiselina ne utiče ili zanemarlivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Procjena neželjenih djelovanja temelji se na sljedećim podacima o učestalosti:

Vrlo često (≥ 10)

Često ($\geq 1/100$ i < 10)

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

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

Vrlo rijetko/ nepoznato ($< 1/10\ 000$ / ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Hepatobilijarni poremećaji:

Za vrijeme terapije sa ursodeoksiholnom kiselinom u vrlo rijetkim slučajevima može se javiti kalcifikacija žučnih kamenaca. Za vrijeme poodmaklih stadija primarne bilijarne ciroze, u vrlo rijetkim slučajevima, može se javiti dekompenzacija jetrene ciroze, sa parcijalnom regresijom nakon što je liječenje prekinuto.

Gastrointestinalni poremećaji:

U kliničkim studijama, česte su prijave mekih stolica ili dijareje za vrijeme terapije ursodeoksiholnom kiselinom. Veoma rijetko se javlja jaka bol na desnoj strani gornjeg abdomena kod terapije primarne bilijarne ciroze.

Poremećaj kože i potkožnog tkiva:

Veoma rijetko može se pojaviti urtikarija.

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da

prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja moguća je pojava dijareje. Općenito, drugi simptomi predoziranja su manje vjerovatni, jer se apsorpcija ursodeoksiholne kiseline smanjuje sa povećanjem doze i tako se više izlučuje fecesom.

Nisu potrebne nikakve protumjere, a posljedice dijareje se trebaju liječiti simptomatski sa nadoknadom tečnosti i elektrolita.

Dodatne informacije za posebne populacije pacijenata

Dugoročno liječenje pacijenata sa primarnim sklerozirajućim holangitisom (primjena izvan odobrene indikacije) visokim dozama ursodeoksiholne kiseline (28-30 mg/kg/dan) bilo je povezano s povećanim stepenom ozbiljnih neželjenih reakcija.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Preparati žučnih kiselina
ATC kod: A05AA02

Ursodeoksiholna kiselina je žučna kiselina. Djeluje na koncentracije holesterola u žuči. Nadalje, ursodeoksiholna kiselina može spriječitiolestazu i ćelijske lezije izazvane bilijarnom opstrukcijom ili primjenom žučnih kiselina. Osim toga, ursodeoksiholna kiselina ima direktno zaštitno djelovanje na membrane jetrenih ćelija blokiranjem receptora žučne kiseline ili ugradnjom ursodeoksiholne kiseline u membranu jetrene ćelije.

Cistična fibroza-Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Oralno primijenjena ursodeoksiholna kiselina brzo se apsorbira u jejunumu i gornjem ileumu pasivnim, te aktivnim transportom u terminalnom ileumu. Apsorpcija je uglavnom 60 - 80%. Nakon apsorpcije, žučna kiselina u jetri gotovo u potpunosti je konjugirana aminokiselinama glicinom i taurinom, te se tada izlučuje bilijarno. Klirens prvog prolaza kroz jetru iznosi do 60%. Ovisno o dnevnoj dozi i temeljnoj

bolesti, odnosno stanju jetre, u žuči se taloži hidrofilnija ursodeoksiholna kiselina. S druge strane je primijećeno relativno smanjenje drugih lipofilnijih žučnih kiselina.

U crijevu se djelimično odvija bakterijska razgradnja na 7-keto-litoholnu i litoholnu kiselinu. Litoholna kiselina je hepatotoksična i uzrokuje oštećenje parenhima jetre u nekoliko životinjskih vrsta. Kod ljudi se apsorbira samo vrlo malim dijelom. Taj dio je detoksificiran sulfacijom u jetri, te se tada ponovo izlučuje bilijarno i konačno, fecesom.

Biološko poluvrijeme eliminacije ursodeoksiholne kiseline je 3,5 - 5,8 dana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Ispitivanja akutne toksičnosti na životinjama nisu pokazala toksičnu štetnost.

Hronična toksičnost

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

Kancerogeni potencijal

Dugotrajna ispitivanja na miševima i štakorima nisu dala dokaze o kancerogenom potencijalu ursodeoksiholne kiseline.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo* bili su negativni. Testovi provedeni s ursodeoksiholnom kiselinom nisu dali relevantne podatke o mutagenom učinku.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na štakorima pojavila se samo malformacija repa nakon doze od 2000 mg ursodeoksiholne kiseline po kg tjelesne težine. Teratogeni učinci u zečeva nisu utvrđeni, no primijećeni su embriotoksični učinci (više od 100 mg po kg tjelesne težine). Ursodeoksiholna kiselina nije imala uticaj na fertilitet štakora i nije imala uticaja na perinatalni ili postnatalni razvoj potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Sastav jezgre:

- Mikrokristalna celuloza
- Kros повідон
- Talk
- Povidon
- Polisorbat 80
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat

Sastav film obloge:

- Opadry II white 31G58920.

Sastav Opadry II White: hipromeloza (E464), laktoza monohidrat, titan dioksid (E171), makrogol 4000 (E1521), makrogol 400 (E1521), talk.

6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o inkompatibilnostima nisu poznati.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

PVC/PVdC/Al blister sa sadržajem 50 film tableta (5 blistera sa po 10 film tableta u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

BILEXIN 50 x 250 mg, film tablete: 04-07.3-1-5211/19 od 31.01.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

15.07.2024.godine