

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ursochol 250 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 250 mg ursodeoksikoolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

250 mg: Valkoinen kapseli, noin 8 x 22 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooniset kolestaattiset maksasairaudet, kuten primaari biliaarinen kirroosi, primaari sklerosoiva kolangiitti tai krooninen aktiivinen hepatiitti.

Sappikivien liuotushoito sappikivitaudissa, kun useat pienet röntgennegatiiviset kivet täyttävät alle puolet sappirakosta tai kun yksittäisen röntgennegatiivisen sappikiven läpimitta on alle 20 mm. Sappikivien liuotushoito tulee kyseeseen erityisesti silloin, kun potilas kieltäytyy sappikivien leikkaushoidosta tai kun leikkaukseen liittyvät riskit ovat suuret.

Pediatriset potilaat

Maksan tai sapen sairaus (hepatobiliaarinen sairaus), johon liittyy kystistä fibroosia, 6–18-vuotiailla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Krooniset kolestaattiset maksasairaudet: 10–15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa useita vuosia.

Sappikivien liuotushoito: 8–10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen, joista toinen on otettava myöhään illalla. Jos laskettua vuorokausiannosta ei voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan, on suurempi annos otettava illalla. Liuotushoidon tehoa on syytä seurata sappiröntgen- tai ultraäänitutkimuksella kuuden kuukauden välein.

Sappikivien täydellinen liukeneminen saattaa vaatia jopa kahden vuoden hoitoajan. Kivien liuetta täysin Ursochol -hoitoa on syytä jatkaa vielä 3–4 kuukautta kivien uusiutumisen estämiseksi.

Pediatriset potilaat

6–18-vuotiaat lapset, joilla kystinen fibroosi

20 mg/kg päivässä jaettuna 2–3 annokseen, tarvittaessa annosnosto 30 mg/kg päivässä.

Antotapa

Kapselit tulee ottaa nesteen kanssa säännöllisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sappihapoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Ekstrahepaattinen kolestaasi
- Munuaisten vajaatoiminta

- Maksakirroosin terminaalivaihe (primaarin biliaarisen kirroosin neljäs vaihe)
- Aktiivinen ulkustauti
- Uusiutuva sappikoliikki
- Akuutti sappirakon tai -teiden tulehdus

Sappikivien liuotushoitoon ei tule ryhtyä, jos potilaalla on sappitiehyen tukos tai ahtaus tai huonosti toimiva sappirakko, johon ei sappiröntgentutkimuksessa saada menemään riittävästi röntgenvarjoainetta. Liuotushoidon vasta-aihe on myös yksittäisen sappikiven suuri koko (läpimitta yli 20 mm). Liuotushoito ei myöskään tule kyseeseen, jos sappikivet ovat röntgenpositiivisia tai mahdollisia pigmenttikiviä.

Pediatriset potilaat

Epäonnistunut portoenterostomialeikkaus tai huono sappinesteen palautuminen lapsilla, joilla on sappitieatresia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toimintakokeita (S-ASAT, S-ALAT, S-GT) pitää seurata neljän viikon välein ensimmäisten kolmen kuukauden aikana hoidon aloituksesta, ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein. Näin voidaan paitsi tunnistaa potilaat, jotka saavat tai eivät saa vastetta hoidolle, myös havaita varhaisessa vaiheessa mahdollinen maksan toiminnan heikkeneminen, etenkin pitkälle edennyttä primaaria biliaarista kirroosia sairastavilta potilailta.

Kolesterolia sisältävien sappikivien liuotus: Sappirakko pitää kuvata (oraalinen kolekystografia) yleis- ja okklusiokuvien (ultraäänikontrolli) saamiseksi seisten ja makuulla 6–10 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Näin pystytään arvioimaan hoidon tehoa sekä havaitsemaan ajoissa sappikivien mahdollinen kalkkiutuminen.

Kun sappikivet liuotushoidon aikana pienenevät, ne saattavat lähteä liikkeelle ja aiheuttaa sappiteiden obstruktio- ja tulehdustiloja.

Ursodeoksikoolihappoa ei pidä käyttää, jos sappirakko ei näy röntgenkuvissa, sappikivet ovat kalkkiutuneet, sappirakon supistuminen on häiriintynyt tai sappikoliikki on toistuva.

Ellei sappikiviä liuottavaa vaikutusta ilmene vuoden kuluessa, hoidon jatkaminen on todennäköisesti tuloksetonta.

Ursodeoksikoolihappoa sappikivien liuotukseen käyttävien naisten pitää käyttää ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää, koska hormonaaliset ehkäisyvalmisteet voivat lisätä sappikivien muodostumista.

Pitkälle edennyt primaari biliaarinen kirroosi: Hyvin harvoissa tapauksissa on havaittu maksakirroosin pahenemista ursodeoksikoolihappohoidon aikana. Kirroosi parani osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

Primaarista biliaarista kirroosia sairastavien potilaiden kliiniset oireet, kuten kutina, saattavat harvoissa tapauksissa pahentua hoidon alussa. Jos näin tapahtuu, Ursochol -valmisteen annosta pitää ensin pienentää 250 mg:aan vuorokaudessa ja sitten suurentaa asteittain, kuten kohdassa 4.2 on neuvottu.

Jos potilaalle ilmaantuu ripulia, ursodeoksikoolihappohoidon annosta pitää pienentää. Jos ripuli jatkuu pitkään, pitää ursodeoksikoolihappohoito lopettaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kolestipolia, kolestyramiinia, alumiinihydroksidia tai -oksidia sisältäviä antasideja, muita alumiinia tai magnesiumia sisältäviä lääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka sitovat sappihappoja suolistossa, ei pidä antaa samanaikaisesti Ursochol -kapseleiden kanssa, koska ne saattavat estää lääkkeen imeytymistä.

Jos tällaisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti yhdessä Ursochol -kapseleiden kanssa, pitää lääkkeiden oton välillä pitää vähintään kahden tunnin tauko.

Ursochol voi vaikuttaa siklosporiinin imeytymiseen suolistosta. Jos potilas käyttää siklosporiinia, pitää siklosporiinin pitoisuutta seerumissa seurata ja tarvittaessa muuttaa siklosporiinin annosta.

Yksittäistapauksissa Ursochol voi vähentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu pienentävän terveillä vapaaehtoisilla nitrendipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) maksimipitoisuutta plasmassa (C_{max}) ja AUC-arvoa.

Ursodeoksikoolihappoa ja nitrendipiiniä samanaikaisesti käyttävien potilaiden hoidon tulosta on hyvä seurata tarkasti. Nitrendipiinin annosta voi joutua suurentamaan. Yhteisvaikutus, joka pienentää dapsonin terapeuttista tehoa, on myös raportoitu. Edellä mainitut havainnot yhdessä in vitro - tutkimusten tulosten kanssa voivat olla merkki siitä, että ursodeoksikoolihappo indusoi sytokromi P450 3A -entsyymejä. Induktiota ei kuitenkaan todettu hyvin suunnitellussa interaktiotutkimuksessa budesonidin, joka on tunnettu sytokromi P450 3A:n substraatti, kanssa.

Estrogeenihormonit ja veren kolesterolipitoisuutta alentavat lääkkeet, kuten klofibraatti, lisäävät kolesterolin eritystä sappeen ja voivat sen vuoksi lisätä sappikivien muodostusta. Tämä vaikutus on päinvastainen ursodeoksikoolihapon sappikiviä luottavalle vaikutukselle.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ursodeoksikoolihapon (500 mg/vrk) ja rosuvastatiinin (20 mg/vrk) samanaikainen käyttö suurensi hieman plasman rosuvastatiinipitoisuuksia. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys, myös suhteessa muihin statiineihin, ei ole tiedossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ursodeoksikoolihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on vain vähän tietoa, etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta, kun altistus on tapahtunut tiineyden alkuvaiheessa (ks. kohta 5.3). Ursochol -kapseleita ei tule käyttää raskauden aikana, paitsi jos saavutettu hyöty katsotaan mahdollisia riskejä suuremmaksi. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä (ei-hormonaaliset ehkäisy menetelmät tai pieniannoksiset estrogeenivalmisteet ovat suositeltavia), jos he käyttävät Ursochol -kapseleita.

Jos Ursochol-valmistetta käytetään sappikiven liuotushoidossa, pitää käyttää ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää, koska hormonaaliset ehkäisytabletit voivat lisätä sappikivien muodostumista. Raskaus pitää sulkea pois ennen Ursochol -hoidon aloitusta.

Imetys

Muutaman tapauksen perusteella ursodeoksikoolihappopitoisuudet äidinmaidossa ovat hyvin pienet ja haitallisten vaikutusten todennäköisyys imetettävälle vauvoille on sen vuoksi pieni. Ursochol -kapseleita ei tule käyttää imetyksen aikana, paitsi jos saavutettu hyöty katsotaan mahdollisia riskejä suuremmaksi.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoittaneet ursodeoksikoolihapolla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ihmisten osalta ei ole tietoa ursodeoksikoolihappohoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ursodeoksikoolihapolla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä puolesta seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen / tuntematon ($< 1/10\ 000$ / koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Ruoansulatuselimistö:

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt yleisesti vaaleita ulosteita ja ripulia ursodeoksikoolihappohoidon aikana. Voimakasta oikeanpuoleista ylävatsakipua on esiintynyt hyvin harvoin hoidettaessa primaarista biliaarista kirroosia.

Maksa ja sappi:

Lievää korjautuvaa aminotransferaasien lisääntymistä on ilmennyt 0–2%:lla hoidetuista potilaista. Sappikivien kalkkiutumista voi ilmetä hyvin harvoin. Pitkälle edennyttä primaarista biliaarista kirroosia hoidettaessa on hyvin harvoissa tapauksissa havaittu maksakirroosin pahenemista ursodeoksikoolihappohoidon aikana, mutta tilanne korjautui osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin harvoin voi esiintyä urtikariaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voi ilmetä ripulia. Yleensä muita yliannostusoireita ei tule, koska ursodeoksikoolihappoa imeytyy sitä vähemmän, mitä suurempia annoksia on otettu, ja vastaavasti suurempia määriä poistuu ulosteiden mukana elimistöstä.

Erityiset hoitotoimet eivät ole tarpeellisia. Ripuli tulee hoitaa oireenmukaisesti ja turvaten riittävä nesteiden saanti ja elektrolyyttitasapaino.

Lisätietoa erityisryhmästä:

Kun primaarista sklerosoivaa kolangiittia sairastavia potilaita on hoidettu pitkään suurilla ursodeoksikoolihappoannoksilla (28–30 mg/kg/vrk), hoitoon on liittynyt vakavien haittatapahtumien ilmaantumisen lisääntymistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sappihapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A05AA02

Ursodeoksikoolihappo on fysiologinen sappihappo, jota on normaalisti pieniä määriä ihmisen sapessa (1–5 mol-% sappihapoista).

Ursodeoksikoolihappo vähentää ja syrjäyttää sapessa endogeenisiä sappihappoja, jotka hydrofobisina aineina vaurioittavat maksasoluja kolestaattisten sairauksien yhteydessä.

Ursodeoksikoolihappo on hydrofiilinen, joten sillä ei ole vastaavaa maksatoksisuutta. On viitteitä myös siitä, että ursodeoksikoolihappo vähentäisi sytotoksisten T-solujen aiheuttamia kudosisvaurioita primaarissa biliaarisessa kirroosissa. Ursodeoksikoolihappo korjaa suurentuneita maksaentsyymiarvoja kaikissa intrahepaattisissa kolestaasitiloissa ja vaikuttaa edullisesti myös bilirubiinipitoisuuteen ja maksan histologiseen kuvaan. Keltaisuuden ja kutinan vähetessä potilaan subjektiivinen vointi paranee.

Ursodeoksikoolihappo liuottaa kolesterolikiviä, joita suurin osa (yli 90 %) suomalaisilla todetuista sappikivistä on. Ursodeoksikoolihapolla ei ole luottavaa vaikutusta pigmenttikiviin eikä kalkkiutuneisiin sappikiviin.

Sapen kolesteroli pysyy normaalisti liukoisena sappihappojen ja fosfolipidien vaikutuksesta. Niin sanotussa litogeenisessä sapessa kolesteroli on ylikyllästeistä suhteessa sappihappojen ja fosfolipidien määrään, mikä altistaa kolesterolikivien muodostumiselle. Ursodeoksikoolihappo vähentää maksan kolesterolisynteesiä ja kolesterolin erittymistä sappeen. Kolesterolin suhteen ylikyllästeinen sappi muuttuu näin alikyllästeiseksi ja kykenee liuottamaan sappirakkoon muodostuneita kolesterolikiviä.

Pediatriset potilaat

Kystinen fibroosi

Kliinisistä tutkimuksista on saatu pitkäaikaista kokemusta ursodeoksikoolihappohoidosta pediatrisilla potilailla, joilla on hepatobiliaarisiin sairauksiin liittyvä kystinen fibroosi (CFAHD). On näyttöä siitä, että ursodeoksikoolihappo voi vähentää sappitiehyiden määrää, pysäyttää histologisen vahingon etenemisen ja jopa peruuttaa hepatobiliaariset muutokset, jos sitä annetaan CFAHD:n varhaisessa vaiheessa. Ursodeoksikoolihappohoito tulisi aloittaa niin pian kuin CFAHD:n diagnoosi on tehty hoidon vaikutuksen optimoimiseksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Ursodeoksikoolihappo vaikuttaa suolessa, maksassa ja sapen enterohepaattisessa kierrossa. Normaalisti ursodeoksikoolihappo poistuu elimistöstä pääosin ulosteeseen litokoolihapoksi metaboloituneena. Vain pieniä määriä erittyy munuaisten kautta. Hoidon aikana ursodeoksikoolihapon osuus sappinesteen sappihapoista suurenee noin 40 %:iin. Noin 90 % suun kautta annetusta ursodeoksikoolihaposta imeytyy pääosin ohutsuolen loppuosassa.

Noin 50 % imeytyneestä ursodeoksikoolihaposta siirtyy ensikierron aineenvaihdunnassa maksaan, jossa aine konjugoituu glysiiniin tai tauriiniin ja erittyy sappeen. Suolistobakteerien vaikutuksesta ursodeoksikoolihappo irtoaa konjugaateistaan, jolloin osa siitä imeytyy uudelleen enterohepaattiseen kiertoon. Bakteerit hajottavat osan ursodeoksikoolihaposta litokoolihapoksi, joka erittyy ulosteen mukana sellaisenaan tai uudelleen imeytymisen jälkeen sulfatoiduttuaan maksassa.

Kroonisten kolestaasitilojen yhteydessä sairas maksa ei kykene uuttamaan sappihappoja verenkierrosta yhtä tehokkaasti kuin normaali maksa ja erittämään niitä sappeen. Tällöin suurempi osa endogeenisistä ja eksogeenisistä sappihapoista poistuu munuaisten kautta.

Ursodeoksikoolihapon biologinen puoliintumisaika on 3,5–5,8 päivää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu, että yksittäisillä tai toistetuilla annoksilla olisi toksisia, genotoksisia tai karsonogeenisiä vaikutuksia ihmisiin. Apinoilla havaitut hepatotoksiset vaikutukset suurilla ursodeoksikoolihappo-annoksilla johtuivat suurella todennäköisyydellä litokoolihappo-metaboliitista, joka apinoilla, toisin kuin ihmisillä, ei poistu elimistöstä (ks. kohta 5.2). Kliiniset

käyttökokemukset ovat osoittaneet, että ihmisillä ei ole näitä hepatotoksisia vaikutuksia käytettäessä ursodeoksikoolihappoa sen hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset ovat osoittaneet, ursodeoksikoolihappo vaikuttaa jänisten alkioihin annoksella 100 mg/kg ja sillä on teratogeenisiä vaikutuksia rottiin annoksella 2 000 mg/kg. Rottien fertiilitettiin ja peri-/postnataalin kehitykseen tällä ei ole ollut vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kapselin kuori:
Titaanidioksidi (E171)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko o t

25, 50, 75 tai 100 kapselia läpipainopakkauksessa (PVC/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33660

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.04.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ursochol 250 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg ursodeoxicholsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

250 mg: Vit kapsel, ungefär 8 x 22 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk kolestatisk leversjukdom som primär biliär cirros, primär skleroserande kolangit eller kronisk aktiv hepatit.

Behandling av gallsten genom upplösning, när flera små röntgennegativa gallstenar fyller mindre än hälften av gallblåsan, eller när diametern på en enstaka röntgennegativ gallsten är mindre än 20 mm. Behandling av gallsten genom upplösning är särskilt lämplig om patienten inte vill ha en operation för gallsten, eller när riskerna i samband med kirurgi är höga.

Pediatrik population

Lever- eller gallsjukdom (hepatobiliär sjukdom) associerad med cystisk fibros hos barn i åldern 6 till 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kroniska kolestatiska leversjukdomar: 10–15 mg/kg/dygn fördelat på två doser. Vid behov kan behandlingen fortsättas i flera år.

Behandling av gallsten genom upplösning: 8–10 mg/kg/dygn fördelat på två doser, varav en ska tas sent på kvällen. Om den beräknade dagliga dosen inte kan delas upp i två lika stora doser, ska den högre dosen tas på kvällen. Effekten av upplösningsbehandlingen bör följas upp med gallröntgen eller ultraljud var sjätte månad.

Fullständig upplösning av gallsten kan kräva upp till två års behandling. När stenarna är helt upplösta, bör behandlingen med Ursochol fortsätta under ytterligare 3–4 månader, för att förhindra att stenarna återkommer.

Pediatrik population

Barn i åldern 6–18 år med cystisk fibros

20 mg/kg/dygn fördelat på 2–3 doser, vid behov med en dosökning på 30 mg/kg/dygn.

Administreringsätt

Kapslarna ska tas regelbundet, med vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra gallsyror eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Extrahepatisk kolestas
- Nedsatt njurfunktion
- Levercirros terminal fas (4:e fasen av primär biliär cirros)
- Aktivt magsår
- Upprepad gallkolik
- Akut inflammation i gallblåsan eller gallgångarna

Behandling med gallstensupplösning bör inte påbörjas hos patienter med igensatta eller trånga gallgångar, eller dåligt fungerande gallblåsa, dit inte tillräckliga mängder kontrastvätska för gallröntgen kan fås in. Kontraindikation för upplösningsbehandling är också om gallstenen är stor (diameter mer än 20 mm). Upplösningsbehandling kan inte heller göras om gallstenarna är röntgenpositiva eller kan vara pigmentstenar.

Pediatrik population

Misslyckad portoenterostomi eller dålig återhämtning av gallvätskan hos barn med gallgångsatresi.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktionstester (S-ASAT, S-ALAT, S-GT) ska följas upp var fjärde vecka under de första tre behandlingsmånaderna, och därefter var tredje månad. På så sätt går det att avgöra, om patienterna svarar eller inte svarar på behandlingen, och även att upptäcka eventuell försämring av leverfunktionen i ett tidigt skede, särskilt hos patienter med avancerad primär biliär cirros.

Upplösning av kolesterolhaltiga gallstenar: Gallblåsan ska skannas (oral kolecystografi) för att få allmänna och oklusiva bilder (ultraljudskontroll) stående och liggande, 6–10 månader efter behandlingsstart. Då kan behandlingens effektivitet bedömas, och eventuell förkalkning av gallsten upptäckas i tid.

När gallstenarna blir mindre under upplösningsbehandlingen, kan de börja röra sig och blockera gallgångarna eller orsaka inflammation.

Ursodeoxicholsyra ska inte användas om gallblåsan inte syns på röntgen, om gallstenarna är förkalkade, om det finns störning av gallblåsans sammandragning eller vid återkommande kolik i gallblåsan.

Om gallstensupplösning inte observeras inom ett år, är fortsatt behandling sannolikt resultatlös.

Kvinnor som använder ursodeoxicholsyra för att lösa upp gallsten bör använda en icke-hormonell preventivmetod, eftersom hormonella preventivmedel kan öka bildningen av gallsten.

Långt gången primär biliär cirros: I mycket sällsynta fall har försämring av levercirros observerats under behandling med ursodeoxicholsyra. Cirrosen förbättrades delvis efter avslutad behandling.

Hos patienter med primär biliär cirros kan kliniska symptom som klåda i sällsynta fall förvärras i början av behandlingen. Om detta inträffar ska Ursochol-dosen först minskas till 250 mg dagligen, och sedan gradvis ökas enligt anvisningarna i avsnitt 4.2.

Om patienten får diarré ska dosen ursodeoxicholsyra minskas. Om diarrén kvarstår under lång tid, ska behandlingen med ursodeoxicholsyra avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacida som innehåller kolestipol, kolestyramin, aluminiumhydroxid eller aluminiumoxid, andra läkemedel som innehåller aluminium eller magnesium, eller andra läkemedel som binder gallsyror i tarmen, ska inte ges samtidigt med Ursochol-kapslar, eftersom de kan hämma

upptagningen av läkemedlet. Om sådana läkemedel tas samtidigt som Ursochol-kapslar, måste det gå minst två timmar mellan intagen av läkemedlen.

Ursochol kan påverka absorptionen av ciklosporin i tarmen. Om ciklosporin används, ska halterna av ciklosporin i serum övervakas, och ciklosporindosen vid behov justeras.

I enstaka fall kan Ursochol minska absorptionen av ciprofloxacin.

Ursodeoxicholsyra har hos friska frivilliga visats minska den maximala halten av nitrendipin (en kalciumantagonist) i plasma (C_{max}), och AUC-värdet. Noggrann övervakning av resultatet rekommenderas hos patienter som tar ursodeoxicholsyra samtidigt med nitrendipin. Nitrendipindosen kan behöva ökas. Det har också rapporterats en interaktion med dapson, som minskar dess terapeutiska effekt. Ovanstående observationer, tillsammans med resultaten från in vitro-studier, kan tyda på att ursodeoxicholsyra inducerar cytokrom P450 3A-enzymet. Induktion observerades dock inte i en välplanerad interaktionsstudie med budesonid, ett känt cytokrom P450 3A-substrat.

Östrogenhormoner och kolesterolsänkande läkemedel som klofibrat ökar kolesterolutsköningen i gallan, och kan därför öka bildningen av gallsten. Detta motverkar ursodeoxicholsyrans gallstensupplösande effekt.

I en klinisk studie på friska frivilliga ökade halterna av rosuvastatin i plasma något vid samtidig administrering av ursodeoxicholsyra (500 mg/dag) och rosuvastatin (20 mg/dag). Den kliniska relevansen av denna interaktion, även i förhållande till andra statiner, är inte känd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data om användningen av ursodeoxicholsyra hos gravida kvinnor, särskilt under graviditetens första trimester. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet, när exponeringen skedde tidigt under dräktigheten (se avsnitt 5.3). Ursochol-kapslar bör inte användas under graviditeten, om den potentiella nyttan inte överväger den möjliga risken. Fertila kvinnor bör använda en effektiv preventivmetod (icke-hormonella preventivmedel eller östrogenpreparat med låg dos rekommenderas) om de tar Ursochol-kapslar.

Om Ursochol-preparat används för att lösa upp gallsten, bör en icke-hormonell preventivmetod användas, eftersom hormonella preventivmedel kan öka bildningen av gallsten. Graviditet ska uteslutas, innan behandling med Ursochol påbörjas.

Amning

Baserat på studier av några få fall, är halten av ursodeoxicholsyra i bröstmjolk mycket låg, och därför är sannolikheten för skadlig inverkan på ammade spädbarn låg. Ursochol-kapslar bör inte användas under amning, om den potentiella nyttan inte överväger den möjliga risken.

Fertilitet

Djurstudier indikerade ingen effekt av ursodeoxicholsyra på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om hur behandling av människor med ursodeoxicholsyra påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ursodeoxicholsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna rangordnas efter frekvens enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta/ingen känd frekvens ($< 1/10\ 000$ /kan inte beräknas från tillgängliga data)

Magtarmkanalen:

Blek avföring och diarré har ofta rapporterats under behandling med ursodeoxicholsyra i kliniska prövningar. Svår smärta i övre högra delen av buken har förekommit i mycket sällsynta fall vid behandling av primär biliär cirros.

Lever och gallvägar:

Lätt reversibel ökning av aminotransferaser har förekommit hos 0–2 % av de behandlade patienterna. Förkalkning av gallsten kan förekomma i mycket sällsynta fall. Försämring av levercirros har observerats i mycket sällsynta fall under behandling med ursodeoxicholsyra hos patienter med avancerad primär biliär cirros, men situationen förbättrades delvis efter att behandlingen avslutats.

Hud och subkutan vävnad:

I mycket sällsynta fall kan urtikaria förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan diarré förekomma. Oftast finns inga andra symtom på överdosering, eftersom ursodeoxicholsyra absorberas mindre ju högre doser som tas och motsvarande högre mängder utsöndras i feces.

Ingen specifik behandling är nödvändig. Diarré ska behandlas symtomatiskt, varvid tillräckligt vätskeintag och elektrolytbalans ska säkerställas.

Ytterligare information om särskilda populationer:

Hos patienter med primär skleroserande kolangit som behandlats under en längre period med höga doser ursodeoxicholsyra (28–30 mg/kg/dygn) har behandlingen medfört en ökad incidens av allvarliga biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gallsyror och deras derivat, ATC-kod: A05AA02

Ursodeoxicholsyra är en fysiologisk gallsyra som normalt förekommer i små mängder i mänsklig galla (1–5 molprocent av gallsyrorna).

Ursodeoxicholsyra reducerar och tränger undan endogena gallsyror i gallan, som i egenskap av hydrofoba ämnen skadar levercellerna i samband med kolestatiska sjukdomar.

Ursodeoxicholsyra är hydrofil och har därför ingen jämförbar levertoxicitet. Det finns också indikationer på att ursodeoxicholsyra kan minska vävnadsskador orsakade av cytotoxiska T-celler i primär biliär cirros. Ursodeoxicholsyra korrigerar förhöjda leverenzymerna under alla intrahepatiska kolestasförhållanden och påverkar också bilirubin och leverhistologi positivt. När gulheten och klådan minskar, förbättras patientens subjektiva tillstånd.

Ursodeoxicholsyra löser upp kolesterolstenar, som finns i de flesta (mer än 90 %) av de gallstenar som upptäckts hos finländare. Ursodeoxicholsyra har ingen lösande effekt på pigmentstenar eller förkalkade gallstenar.

Gallkolesterolen förblir normalt löslig, under påverkan av gallsyror och fosfolipider. I den så kallade litogena gallan är kolesterolet övermättat i förhållande till mängden gallsyror och fosfolipider, vilket kan orsaka bildning av kolesterolstenar. Ursodeoxicholsyra reducerar leverns kolesterolsyntes och utsöndringen av kolesterol i gallan. Kolesterolmättad galla blir därmed undermättad och kan lösa upp de kolesterolstenar som bildas i gallblåsan.

Pediatrik population

Cystisk fibros

Kliniska studier har gett lång erfarenhet av behandling med ursodeoxicholsyra av pediatrika patienter med cystisk fibros (CFAHD), associerad med hepatobiliära störningar. Det finns indikationer på att ursodeoxicholsyra kan minska antalet gallgångar, stoppa utvecklingen av histologiska skador och även reversera hepatobiliära förändringar, om det administreras i ett tidigt skede av CFAHD. Behandling med ursodeoxicholsyra bör påbörjas så snart CFAHD har diagnosticerats, för att optimera den terapeutiska effekten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ursodeoxicholsyra verkar i tarmen, levern och gallan i den enterohepatiska cirkulationen. Normalt elimineras ursodeoxicholsyra från kroppen huvudsakligen i feces, metaboliserat till litokolsyra. Endast små mängder utsöndras via njurarna. Under behandlingen ökar andelen ursodeoxicholsyra till ungefär 40 % av gallsyrorna. Ungefär 90 % av oral ursodeoxicholsyra absorberas, huvudsakligen i tunntarmens sista del.

Ungefär 50 % av den absorberade ursodeoxicholsyran går först över till levern, där den konjugeras till glycin eller taurin och utsöndras i gallan. Tarmbakterierna frigör ursodeoxicholsyra från dess konjugat, och den återabsorberas i den enterohepatiska kretsen. Bakterierna bryter ner en del av ursodeoxicholsyran till litokolsyra, som utsöndras i feces som sådan eller efter återabsorption och sulfatering i levern.

Vid kronisk kolestas kan levern inte extrahera gallsyror från blodet lika effektivt som en normal lever, och utsöndra dem i gallan. Detta innebär att en större andel av de endogena och exogena gallsyrorna elimineras via njurarna.

Ursodeoxicholsyra har en biologisk halveringstid på 3,5–5,8 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga toxiska, genotoxiska eller karcinogena effekter hos människa efter enstaka eller upprepade doser. De hepatotoxiska effekter som observerades hos apor vid höga doser ursodeoxicholsyra berodde troligen på litokolsyrametaboliten, som till skillnad från hos människa inte elimineras från kroppen (se avsnitt 5.2). Klinisk erfarenhet har visat, att sådana hepatotoxiska effekter inte förekommer hos människa, när ursodeoxicholsyra används för dess godkända indikationer.

Reproduktionsstudier på djur har visat, att ursodeoxicholsyra påverkar kaninembryon vid dosen 100 mg/kg, och har teratogena effekter på råttor vid dosen 2 000 mg/kg. Fertilitet och peri-/postnatal utveckling hos råttor har inte påverkats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Kapselhölje:
Titandioxid (E171)
Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25, 50, 75 eller 100 kapslar i blisterförpackning (PVC/aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33660

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

27 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06 April 2022