

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

URSOSAN 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää vaikuttavana aineena 500 mg ursodeoksikoolihappoa (UDCA).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Lähes valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella katkaisuviiva, pituus 17 mm ja leveys 9 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sappirakon kolesterolikivien liuottamiseen. Sappikivet eivät saa tuottaa varjoja radiografiassa eivätkä olla halkaisijaltaan 15 mm suurempia. Lisäksi sappirakon on toimittava sappikivistä huolimatta. Primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) oireenmukaiseen hoitoon, kun ei esiinny dekompensoitumatonta maksakirroosia.

Pediatriset potilaat

Kystiseen fibroosiin liittyvien maksa- ja sappihäiriöiden hoitoon 6–18 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Ursosan sopii potilaille, jotka painavat vähintään 47 kg. Alle 47 kg painaville potilaille tai potilaille, jotka eivät pysty nielemään Ursosan-valmistetta, voi olla saatavilla muita ursodeoksikoolihappoa sisältäviä koostumuksia.

Annostus

Eri indikaatioihin suositellaan seuraavaa päivittäistä annostusta:

Sappirakon kolesterolikivien liuottamiseen

Noin 10 mg ursodeoksikoolihappoa painokiloa kohden, mikä vastaa:

enintään 60 kg	1 kalvopäällysteinen tabletti
61–80 kg	1 ½ kalvopäällysteistä tablettia
81–100 kg	2 kalvopäällysteistä tablettia
yli 100 kg	2 ½ kalvopäällysteistä tablettia

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan illalla ennen nukkumaanmenoa.

Sappikivien luottamiseen kuluva aika on todennäköisesti 6–24 kuukautta. Mikäli sappikivien koko ei ole pienentynyt tai määrä vähentynyt 12 kuukauden kuluttua, ei hoitoa tule jatkaa. Hoidon onnistuminen tarkistetaan sonografisesti tai radiografisesti 6 kuukauden välein. Seurantatarkastusten aikana tulee myös havainnoida, ovatko kivet tällä välin mahdollisesti kalkkeutuneet. Jos kalkkeutumista ilmenee, hoito tulee lopettaa.

Primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) oireenmukainen hoito

Päiväannos riippuu painosta ja vaihtelee välillä 1 ½ - 3 ½ kalvopäällysteistä tablettia (14 ± 2 mg ursodeoksikoolihappoa painokiloa kohden).

Ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana Ursosan otetaan päivän mittaan useana annoksena. Maksa-arvojen parantuessa päiväannos voidaan ottaa kerran päivässä illalla.

Paino (kg)	Ursosan 500 mg kalvopäällysteinen tabletti				
	ensimmäiset 3 kuukautta			myöhemmin	
	aamu	keskipäivä	ilta	ilta (1 x päivä)	
47–62	½	½	½	1 ½	
63–78	½	½	1	2	
79–93	½	1	1	2 ½	
94–109	1	1	1	3	
yli 110	1	1	1 ½	3 ½	

Ursosan-valmisteen käyttöä voidaan jatkaa rajattomasti PBC:n yhteydessä.

On mahdollista, että hoidon alussa primaarisesta biliaarisesta kolangiitista kärsivän potilaan oireet, esim. kutina, pahenevat. Tässä tapauksessa hoitoa jatketaan ½ kalvopäällysteisellä Ursosan-tabletilla päivässä ja hoitoa jatketaan vähitellen lisäten (lisätään päivittäistä annosta ½ kalvopäällysteisellä tabletilla viikossa), kunnes saavutetaan uudelleen suunniteltu annos.

Pediatriset potilaat

Kystistä fibroosia sairastavat 6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

20 mg/kg/päivä 2–3 annoksena, jota lisätään tarpeen mukaan määrään 30 mg/kg/päivä.

Paino (kg)	Ursosan 500 mg kalvopäällysteinen tabletti		
	aamu	keskipäivä	ilta
20–29	½	-	½
30–39	½	½	½
40–49	½	½	1
50–59	½	1	1
60–69	1	1	1
70–79	1	1	1½
80–89	1	1½	1½
90–99	1½	1½	1½
100–109	1½	1½	2
yli 110	1½	2	2

Ursosan ei sovellu alle 6-vuotiaille lapsille lääke­muodon ja tablettien vahvuuden vuoksi.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit niellään pureskelematta nesteen kera.
Tabletteja on otettava säännöllisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Ursosan-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on:

- akuutti sappirakon ja sappiteiden tulehdus
- sappitietukos (sapenjohtimen tai sappirakon tiehyen tukos)
- toistuvia sappikivikipukohtauksia
- röntgenpositiivisia kalkkeutuneita sappikiviä
- heikentynyt sappirakon supistumiskyky
- yliherkkyys sappihapoille, vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pediatriset potilaat

- epäonnistunut portoenterostomia tai huono sappinesteen virtauksen palautuminen lapsilla, joilla on sappitieatresia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ursosan otetaan lääkärin valvonnassa.

Ursosan sopii potilaille, jotka painavat vähintään 47 kg. Alle 47 kg painaville potilaille tai potilaille, jotka eivät pysty nielemään Ursosan-valmistetta, voi olla saatavilla muita ursodeoksikoolihappoa sisältäviä koostumuksia.

Lääkärin on seurattava ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana maksantoimintaparametrejä ASAT, ALAT ja γ -GT 4 viikon välein, myöhemmin 3 kuukauden välein. Sen lisäksi, että tällä seurannalla voidaan erottaa primaarista biliaarista kolangiittia sairastavien joukossa hoitovasteelliset hoitovasteettomista, voidaan myös havaita jo varhain mahdollinen maksan rappeutuminen, etenkin potilailla, joilla on myöhäisen vaiheen primaarinen biliaarinen kolangiitti.

Käytettäessä sappirakon kolesterolikivien luottamiseen

Jotta voidaan arvioida terapeuttista edistystä ja havaita ajoissa sappikivien mahdollinen kalkkeutuminen, kivien koosta riippuen, on potilaan sappirakko kuvattava (oraalinen kolekystografia) yleisesti ja tukkeumien varalta seisoma- ja makuuasennossa (ultraäänikontrolli) 6–10 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos sappirakkoa ei voida kuvantaa röntgenkuvin tai jos esiintyy kalkkeutuneita sappikiviä tai toistuvia sappikivikipukohtauksia tai sappirakon supistumiskyky on heikentynyt, ei Ursosan-valmistetta tule käyttää.

Ursosan-valmistetta sappikivien luotukseen käyttävien naispotilaiden tulee käyttää tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, sillä hormonaaliset ehkäisyvalmisteet voivat pahentaa sappikivitautia (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Käytettäessä primaarisen biliaarisen kolangiitin pitkälle edenneen vaiheen hoitoon

Hyvin harvoissa tapauksissa on havaittu maksakirroosin dekompensoitua, joka regressoitui osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

PBC-potilailla kliiniset oireet voivat joissain harvoissa tapauksissa pahentua hoidon alussa, esim. kutina voi lisääntyä. Tässä tapauksessa Ursosan-annos on vähennettävä ½ tablettiin Ursosan 500 mg päivässä, jota lisätään sitten vähitellen uudelleen kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla.

Jos esiintyy ripulia, annosta on vähennettävä. Jos ripuli jatkuu pitkään, hoito tulee lopettaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ursosan-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti kolestyramiinin, kolestipolin tai alumiinihydroksidia ja/tai smektiittiä (alumiinioksidi) sisältävien antasidien kanssa, koska nämä valmisteet sitovat ursodeoksikoolihappoa suolistossa ja estävät siten sen imeytymistä ja heikentävät sen tehoa. Jos jonkin näitä vaikuttavia aineita sisältävän valmisteiden käyttö on tarpeen, se on otettava vähintään 2 tuntia ennen Ursosan-valmistetta tai 2 tuntia sen jälkeen.

Ursodeoksikoolihappo voi vaikuttaa siklosporiinin imeytymiseen suolistosta. Siksi lääkärin on tarkistettava siklosporiinihoitoa saavien potilaiden veren siklosporiinipitoisuudet ja säädettävä siklosporiinin annosta tarpeen mukaan.

Joissain tapauksissa ursodeoksikoolihappo voi vähentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Eräissä terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa samanaikainen UDCA:n (500 mg/päivä) ja rosuvastatiinin (20 mg/päivä) käyttö sai aikaan hieman kohonneita rosuvastatiinin plasmatasoja. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys myös muiden statiinien suhteen on tuntematon.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu terveillä vapaaehtoisilla pienentävän kalsiumantagonisti nitrendipiinin plasman huippupitoisuuksia (C_{max}) ja käyrän alla olevaa pinta-alaa (AUC). Nitrendipiinin ja ursodeoksikoolihapon samanaikaisen käytön vaikutusten tarkka seuranta on suositeltavaa. Nitrendipiiniannosta voidaan joutua lisäämään. On myös raportoitu yhteisvaikutuksesta, jossa dapsonin terapeuttinen vaikutus väheni. Nämä havainnot yhdessä in vitro -havaintojen kanssa viittaavat mahdollisuuteen, että ursodeoksikoolihappo indusoi sytokromi P450 3A -entsyymejä.

Induktiota ei ole kuitenkaan havaittu hyvin suunnitellussa yhteisvaikutustutkimuksessa budesonidilla, joka on tunnettu sytokromi P450 3A:n substraatti.

Estrogeenihormonit ja veren kolesterolia alentavat aineet, kuten klofibraatti, lisäävät maksan kolesterolieritystä ja voivat siten vaikeuttaa sappikivitautia, mikä on vastavaikutus sappikivien liuottamiseen käytettävälle ursodeoksikoolihapolle.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoa UDCA:n käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tai sitä on rajallisesti. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta tiineyden varhaisessa vaiheessa (ks. kohta 5.3). Ursosan-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selkeästi välttämätöntä.

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee hoitaa vain, jos he käyttävät luotettavaa ehkäisyä: ei-hormonaaliset tai vähän estrogeeniä sisältävät ehkäisyvalmisteet ovat suositeltavia. Potilaan, jolle Ursosan-valmistetta käytetään sappikivien liuottamiseen, tulee kuitenkin käyttää tehokasta ei-hormonaalista ehkäisyä, sillä hormonaaliset suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet voivat pahentaa sappikivitautia.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Imetys

Muutaman dokumentoidun tapauksen perusteella äidinmaidon ursodeoksikoolihappotasot ovat hyvin matalia, eikä lapseen kohdistuvia haittavaikutuksia ole todennäköisesti odotettavissa.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu, että UDCA:lla olisi vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tietoa UDCA-hoidon vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ursodeoksikoolihapolla ei ole vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on mitätön.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavaa luokittelua on käytetty haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Ruoansulatuselimistö

Kliinisissä tutkimuksissa tahmeat ulosteet tai ripuli ursodeoksikoolihappohoidon aikana olivat yleisiä. Hyvin harvinaisena haittavaikutuksena on esiintynyt vaikeaa oikeanpuoleista ylävatsakipua primaarisen biliaarisen kolangiitin hoidon aikana.

Maksa ja sappi

Ursodeoksikoolihappohoidon aikana esiintyy hyvin harvinaisesti sappikivien kalkkeutumista. Käytettäessä primaarisen biliaarisen kolangiitin pitkälle edenneen vaiheen hoitoon on hyvin harvoissa tapauksissa havaittu maksakirroosin dekompensoitua, joka regressoitui osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvoin esiintyy urtikariaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voi esiintyä ripulia. Yleisesti ottaen yliannostuksen muut oireet ovat epätodennäköisiä, koska ursodeoksikoolihapon imeytyminen vähenee annoksen kasvun myötä, ja siksi sitä erittyä enemmän ulosteiden mukana.

Erityisiä vastatoimia ei tarvita, ja ripulin seurauksia hoidetaan oireenmukaisesti huolehtien nesteiden saannista ja elektrolyyttitasapainosta.

Lisätietoa erityispopulaatioista

Pitkäaikaiseen, korkea-annoksiseen UDCA-hoitoon (28–30 mg/kg/päivä) potilailla, joilla oli primaarinen sklerosoiva kolangiitti (käyttöaiheesta poikkeava käyttö), liittyi suurempi vakavien haittatapahtumien määrä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sappihapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A05AA02.

Ursodeoksikoolihappoa on luontaisesti pieniä määriä sappinesteessä.

Suun kautta annettuna se indusoi sappirakon kolesterolin tyydyttymisen vähenemistä estämällä kolesterolin resorptiota suolistossa ja kolesterolin sappinesteeseen erittymisen vähenemistä. Kolesterolikivien vähittäinen hajoaminen johtuu oletettavasti kolesterolin hajoamisesta ja nestekiteiden muodostumisesta.

Ursodeoksikoolihapon vaikutus maksassa ja kolestaattisissa sairauksissa perustuu nykyisen tietämyksen mukaan lipofiilisten, detergenttityyppisten, myrkyllisten sappihappojen suhteelliseen vaihtumiseen hydrofiiliseksi, soluja suojaavaksi, myrkyttömäksi ursodeoksikoolihapoksi, maksasolujen erittymistoiminnan paranemiseen sekä immunoregulatorisiin prosesseihin.

Pediatriset potilaat

Kystinen fibroosi

Kystistä fibroosia sairastavien pediatristen potilaiden hepatobiliaaristen sairauksien (CFAHD) UDCA-hoidosta on kliinisistä raporteista saatu pitkäaikainen, vähintään 10 vuoden kokemus. On olemassa näyttöä siitä, että UDCA-hoito voi vähentää sappiteiden proliferaatiota, pysäyttää histologisten vaurioiden etenemisen ja jopa kumota hepatobiliaariset muutokset annettuna CFAHD:n varhaisessa vaiheessa. Hoidon tehon optimoimiseksi UDCA-hoito tulee aloittaa heti, kun CFAHD-diagnoosi on tehty.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annettu ursodeoksikoolihappo imeytyy nopeasti tyhjäsuolella ja sykkyräsuolen yläosassa passiivisen ja sykkyräsuolen loppuosassa aktiivisen kuljetuksen kautta. Imeytymismäärä on yleensä 60–80 %. Imeytymisen yhteydessä sappihappo konjugoituu lähes täysin glysiini- ja tauriiniamiinohappojen kanssa maksassa, ja tätä seuraa erittyminen sappeen. Alkureitin puhdistuma maksan kautta on jopa 60 %.

Päiväannoksesta ja taustalla olevasta sairaudesta tai maksan tilasta riippuen sappeen kerääntyä enemmän hydrofiilistä ursodeoksikoolihappoa. Samanaikaisesti toisten, lipofiilisempien sappihappojen suhteellinen määrä vähenee.

Suolistossa bakteerit hajottavat osittain ursodeoksikoolihappoa 7-ketolitokoolihapoksi ja litokoolihapoksi. Litokoolihappo on maksatoksinen ja indusoi useissa eläinlajeissa maksan parenkymaalivauriota. Ihmisellä sitä imeytyy ainoastaan hyvin vähäisissä määrin. Maksa sulfatoi tämän fraktion ja siten detoksikoi sen. Sen jälkeen seuraavat jälleen erittyminen sappinesteeseen ja sittemmin ulosteisiin.

Ursodeoksikoolihapon biologinen puoliintumisaika on noin 3,5–5,8 vuorokautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Eläimillä suoritetuissa akuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt toksisia vaurioita.

Krooninen toksisuus

Subkroonisissa toksisuustutkimuksissa apinoilla ilmeni maksatoksisia vaikutuksia ryhmissä, joille annettiin suuria annoksia. Vaikutuksiin kuului toiminnallisia muutoksia (esim. maksaentsyymimuutokset) sekä morfologisia muutoksia, kuten sappiteiden proliferaatio, portin tulehduspesäkkeet ja hepatosellulaarinen nekroosi. Nämä toksiset vaikutukset johtuvat todennäköisimmin litokoolihaposta, ursodeoksikoolihapon metaboliitista, joka apinoilla – toisin kuin ihmisillä – ei detoksikoidu.

Kliiniset kokemukset vahvistavat, että kuvatuilla hepatotoksisilla vaikutuksilla ei ole ilmeistä merkitystä ihmisillä.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Pitkäaikaisissa, hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei ilmennyt näyttöä ursodeoksikoolihapon karsinogeenisuuspotentiaalista.

Geneettiset *in vitro* ja *in vivo* -toksikologisuuskokeet ursodeoksikoolihapolla olivat negatiivisia.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa hännän epämuodostumia esiintyi ursodeoksikoolihapon annoksen 2 000 mg/kg jälkeen. Kaneilla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu, vaikkakin embryotoksisia vaikutuksia ilmeni (alkaan annoksella 100 mg painokiloa kohden). Ursodeoksikoolihapolla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen rotilla, eikä se vaikuttanut poikasten kehittymiseen ennen syntymää tai sen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Natriumitärkkelysglykolaatti A (E468)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi 6 (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus pahvikotelossa.

Pakkauskoko: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34942

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.05.2018