

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adursal[®] 150 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg ursodeoksikoolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: valkoinen, kupera pintainen, jakourteinen ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka paino on 397 mg, halkaisija noin 11 mm ja korkeus noin 5 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.

Kolekystektomian jälkeiset dyspeptiset vaivat ja kivut.

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 6 kuukauden välein.

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

Kolekystektomian jälkeiset dyspeptiset vaivat ja kivut: 1 tabletti (150 mg) kahdesti vuorokaudessa.

Antotapa

Tabletit pitää ottaa aterian yhteydessä, ja ne on nieltävä kokonaisina tai puolitettuina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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 pidä ryhtyä, jos potilaalla on sappitehyn 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.

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 röntgenkuvin, sappikivet ovat kalkkiutuneet, sappirakon supistuminen on häiriintynyt tai sappikoliikki on toistuva.

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, Adursal-valmisteen annosta pitää ensin pienentää 300 mg:aan vuorokaudessa ja sitten suurentaa asteittain, kuten kohdassa 4.2 on neuvottu.

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

Jos potilaalle ilmaantuu ripulia, Adursal-annosta pitää pienentää. Jos ripuli jatkuu pitkään, pitää Adursal-hoito lopettaa.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaat, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, eivät saa käyttää tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kolestipolia, kolestyramiinia, alumiinihydroksidia tai -oksidia sisältäviä antasidemia, muita alumiinia tai magnesiumia sisältäviä lääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka sitovat sappihappoja suolistossa, ei pidä antaa samanaikaisesti Adursal-tablettien kanssa, koska ne saattavat estää lääkkeen imeytymistä. Jos tällaisia

lääkkeitä käytetään samanaikaisesti yhdessä Adursal-tablettien kanssa, pitää lääkkeiden oton välillä pitää vähintään 2 tunnin tauko.

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 liuottavalle vaikutukselle.

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

Yksittäistapauksissa Adursal voi vähentää siprofloksasiinin imeytymistä.

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.

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. Em. 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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeet eivät osoittaneet ursodeoksikoolihapolla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen. Ihmisten osalta ei ole tietoa ursodeoksikoolihappohoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Ursodeoksikoolihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta, kun altistus on tapahtunut tiineyden alkuvaiheessa (ks. kohta 5.3). Adursal-tabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos saavutettu hyöty katsotaan mahdollisia riskejä suuremmaksi. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä (ei-hormonaaliset ehkäisymenetelmät tai pieniannoksiset estrogeenivalmisteet ovat suositeltavia), jos he käyttävät Adursal-tabletteja.

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

Muutaman tapauksen perusteella ursodeoksikoolihappopitoisuudet äidinmaidossa ovat hyvin pienet, ja haitallisten vaikutusten todennäköisyys imetettäville vauvoille on sen vuoksi pieni.

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 lueteltu yleisyydsluokkien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	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 kudosis:

Hyvin harvoin voi esiintyä urtikariaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia 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 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 pitää 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) (virallisen käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö), hoitoon on liittynyt vakavien haittatapahtumien ilmaantumisen lisääntymistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sappihappovalmisteet, ursodeoksikoolihappo, 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. Adursal korjaa suurentuneita maksaentsyymiarvoja kaikissa intrahepaattisissa

kolestaasitiloissa ja vaikuttaa suotuisasti myös bilirubiinipitoisuuteen ja maksan histologiseen kuvaan. Keltaisuuden ja kutinan vähetessä potilaan subjektiivinen vointi paranee.

Adursal luottaa kolesterolikiviä, joita suurin osa (yli 90 %) suomalaisilla todetuista sappikivistä on. Adursal-tableteilla ei ole luottavaa vaikutusta pigmenttikiviin eikä kalkkiutuneisiin sappikiviin.

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

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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoa

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti, liivate, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, propyleeniglykoli (E 1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia muovitölkissä (HDPE), muovikansi (LDPE)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8952

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13 helmikuuta 1985

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7 tammikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.5.2018