

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 molemmilla puolilla on jakouurre, 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 eikä niiden halkaisija saa olla yli 15 mm. Lisäksi sappirakon on toimittava sappikivistä huolimatta. Primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) oireenmukaiseen hoitoon, kun ei esiinny dekompensoitunutta maksakirroosia.

Pediatriset potilaat

Kystiseen fibroosiin liittyvien maksa- ja sappihäiriöiden hoitoon 6–18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Ursosan sopii potilaille, joiden paino on vähintään 47 kg. Alle 47 kg painaville potilaille tai potilaille, jotka eivät pysty nielemään Ursosan-valmistetta, voi olla saatavilla muita ursodeoksikoolihappoa sisältäviä lääkemuoja.

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 lukenemiseen tarvittava aika on todennäköisesti 6–24 kuukautta. Jos sappikivien koko ei ole pienentynyt tai määrä vähentynyt 12 kuukauden kuluessa, ei hoitoa tule jatkaa. Hoidon onnistuminen on tarkistettava sonografisesti tai radiografisesti kuuden kuukauden välein. Seurantatutkimusten yhteydessä on myös tarkistettava, ovatko kivet kalkkeutuneet hoidon aikana. Jos näin on, hoito on lopetettava.

Primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) oireenmukaiseen hoitoon

Päivittäinen annos riippuu potilaan painosta ja vaihtelee 1 ½ - 3 ½ kalvopäällysteisen tabletin välillä (14 ± 2 mg ursodeoksikoolihappoa painokiloa kohti).

Ensimmäiset 3 hoitokuukautta Ursosan-annos tulee antaa osissa päivän aikana. Maksa-arvojen parantuessa päiväannos voidaan ottaa kerran päivässä illalla.

Potilaan paino (kg)	Ursosan 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen			
	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 PBC: hen voidaan jatkaa rajattomasti.

On mahdollista, että hoidon alussa primaarisesta biliaarisesta kolangiitista kärsivien potilaiden kliiniset oireet pahenevat, esim. kutina pahenee. Jos näin on, hoitoa jatketaan ½ kalvopäällysteisellä tabletilla Ursosan-valmistetta päivässä ja hoitoa jatketaan asteittain lisäten (päivittäistä annosta suurennetaan ½ kalvopäällysteisellä tabletilla viikossa), kunnes kyseessä olevassa annossuunnitelmassa suunniteltu annos saavutetaan uudelleen.

Pediatriset potilaat

6–18-vuotiaat lapset, joilla on kystinen fibroosi

20 mg/kg/vrk 2–3 jaettuna annoksena, tai 30 mg/kg/vrk, jos annosta on tarpeen nostaa.

Potilaan paino (kg)	Ursosan 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen		
	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 lääkemuotonsä ja vahvuutensa vuoksi.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit tulee niellä pureskelematta nesteen kanssa. Tabletit on otettava säännöllisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Ursosan-valmistetta ei tule antaa potilaille, joilla on:

- akuutti sappirakon ja sappiteiden tulehdus
- sappiteiden tukos (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 sappiatresiaa sairastavilla lapsilla.

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 lääkemuotoja.

Hoidon kolmen ensimmäisen kuukauden aikana lääkärin on seurattava maksan toimintaparametreja ASAT, ALAT ja γ -GT 4 viikon välein, myöhemmin 3 kuukauden välein. Sen lisäksi, että seurannan avulla primaarisen biliaarisen kolangiitin hoitoa saaneista potilaista voidaan tunnistaa hoitovasteelliset ja hoitovasteettomat, tämä seuranta mahdollistaa myös maksan mahdollisen heikkenemisen varhaisen havaitsemisen, etenkin potilailla, joilla on pitkälle edennyt primaarinen biliaarinen kolangiitti.

Käytettäessä lääkettä kolesterolia sisältävien sappikivien luotukseen

Hoidon edistymisen arvioimiseksi ja sappikivien mahdollisen kalkkeutumisen havaitsemiseksi oikeaan aikaan sappirakko tulisi, kivien koosta riippuen, kuvata (oraalinen kolekystografia) yleisesti ja tukkeumien varalta seisoma- ja makuuasennossa (ultraäänikontrolli) 6–10 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos sappirakkoa ei voida kuvantaa röntgenkuvin tai jos potilaalla esiintyy kalkkeutuneita sappikiviä, sappirakon heikentynyttä supistumiskykyä tai säännöllisiä sappikivikipukohtauksia, Ursosan-valmistetta ei tule käyttää.

Naispotilaiden, jotka käyttävät Ursosan-valmistetta sappikivien luottamiseen, tulee käyttää tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, koska hormonaaliset ehkäisyvalmisteet voivat pahentaa sappikivitäutiä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Käytettäessä lääkettä primaarisen biliaarisen kolangiitin pitkälle edenneen vaiheen hoitoon

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

PBC-potilailla kliiniset oireet voivat joissain harvoissa tapauksissa pahentua hoidon alussa, esim. kutina voi lisääntyä. Tällöin Ursosan-annosta on pienennettävä ½ tablettiin Ursosan 500 mg -valmistetta päivässä ja suurennettava sitten vähitellen uudelleen kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla.

Jos esiintyy ripulia, annosta on pienennettävä, ja jos ripuli jatkuu, hoito on lopetettava.

Ursosan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ursosan-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti kolestyramiinin, kolestipolin tai alumiinihydroksidia ja/tai smektiittiä (alumiinioksidia) sisältävien antasidien kanssa, koska nämä valmisteet sitovat ursodeoksikoolihappoa suolistossa ja estävät siten sen imeytymisen ja heikentävät sen tehoa. Jos yhtä näistä vaikuttavista aineista sisältävän valmisteiden käyttö on tarpeen, se on otettava vähintään kaksi tuntia ennen Ursosan-valmistetta tai kaksi tuntia sen jälkeen.

Ursodeoksikoolihappo voi vaikuttaa siklosporiinin imeytymiseen suoletta. Siklosporiinihoitoa saavilla potilailla lääkärin on siksi tarkistettava aineen pitoisuudet veressä ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa muutettava.

Yksittäistapauksissa ursodeoksikoolihappo voi vähentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ursodeoksikoolihapon (500 mg/vrk) ja rosuvastatiinin (20 mg/vrk) samanaikainen käyttö johti hieman kohonneisiin rosuvastatiinipitoisuuksiin plasmassa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä muiden statiinien suhteen ei tunneta.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu pienentävän kalsiuminestäjä nitrendipiinin plasman huippupitoisuuksia (C_{max}) ja käyrän alapuolelle jäävää aluetta (AUC) terveillä vapaaehtoisilla. On suositeltavaa seurata tarkasti nitrendipiinin ja ursodeoksikoolihapon samanaikaisen käytön tuloksia. Nitrendipiiniannoksen nostaminen voi olla tarpeen. On myös raportoitu yhteisvaikutuksesta, jossa dapsonin terapeuttinen vaikutus väheni. Nämä havainnot yhdessä in vitro -tulosten kanssa saattaavat viitata mahdollisuuteen, että ursodeoksikoolihappo indusoi sytokromi P450 3A -entsyymejä.

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

Estrogeeniset hormonit ja veren kolesterolia alentavat aineet, kuten klofibraatti, lisäävät maksan kolesterolin eritystä ja voivat siten edistää sappikivitautia, mikä on vastavaikutus sappikivien liuottamiseen käytetylle ursodeoksikoolihapolle.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ursodeoksikoolihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta tiineyden varhaisessa vaiheessa (ks. kohta 5.3). Ursosan-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei tämä ole selkeästi välttämätöntä.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee hoitaa vain, jos he käyttävät luotettavaa ehkäisymenetelmää: ei-hormonaalisia tai vähän estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita suositellaan. Potilaiden, jotka käyttävät Ursosan-valmistetta sappikivien liuottamiseen, on kuitenkin käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisyä, koska hormonaaliset suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet voivat lisätä sappikivitautia.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläintutkimukset eivät osoittaneet ursodeoksikoolihaponvaikuttavan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tietoja hedelmällisyysvaikutuksista ihmisissä ursodeoksikoolihappohoidon jälkeen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ursodeoksikoolihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistietoihin:

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 tahmaiset ulosteet tai ripuli ursodeoksikoolihappohoidon aikana olivat yleisiä.

Hyvin harvinaisena haittavaikutuksena on esiintynyt vaikeaa oikeanpuoleista ylävatsakipua primaarisen biliaarisen kolangiitin hoidon aikana.

Maksaja sappi

Ursodeoksikoolihappohoidon aikana esiintyy hyvin harvinaisesti sappikivien kalkkeutumista.

Käytettäessä valmistetta primaarisen biliaarisen kolangiitin pitkälle edenneen vaiheen hoitoon on hyvin harvoissa tapauksissa havaittu maksakirroosin dekompensoitua, joka palautui osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin harvinaisena haittavaikutuksena on esiintynyt urtikariaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

Ripulia voi esiintyä yliannostustapauksissa. Yleensä muut yliannostuksen oireet ovat epätodennäköisiä, koska ursodeoksikoolihapon imeytyminen vähenee annoksen suurentuessa ja siksi sitä erittyy enemmän ulosteeseen.

Erityisiä vastatoimenpiteitä ei tarvita, ja ripulin seurauksia tulee hoitaa oireenmukaisesti palauttamalla neste- ja elektrolyytitasapaino.

Lisätietoa erityisryhmistä

Pitkäaikaiseen, korkea-annoksiseen ursodeoksikoolihappohoitoon (28–30 mg/kg/vrk) potilailla, joilla oli primaarinen sklerosoiva kolangiitti (käyttöaiheesta poikkeava käyttö), liittyi enemmän vakavia haittatapahtumia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, sappihapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A05AA02.

Ursodeoksikoolihappoa esiintyy pieninä määrinä ihmisen sapessa.

Suun kautta annettuna se aiheuttaa sappirakon kolesterolikylläisyydenvähenemisen estämällä kolesterolin resorptiota suolistossa ja vähentämällä kolesterolin eritystä sappeen. Kolesterolia sisältävien sappikivien asteittainen hajoaminen johtuu oletettavasti kolesterolin dispersiosta ja nestekiteiden muodostumisesta.

Ursodeoksikoolihapon vaikutus maksaan ja kolestaattisiin sairauksiin perustuu nykytiedon mukaan lipofiilisten, detergenttityyppisten, myrkyllisten sappihappojen suhteelliseen vaihtoon hydrofiilisiin, sytoprotektiivisiin, myrkyttömiin ursodeoksikoolihappoihin, sekä maksasolujen erityksen ja immunoregulaatiivisten prosessien paranemiseen.

Pediatriset potilaat

Kystinen fibroosi

Kliinisten raporttien perusteella ursodeoksikoolihappohoitoja on käytetty yli 10 vuoden kokemuksella lapsilla, jotka kärsivät kystiseen fibroosiin liittyvästä maksa- ja sappihäiriöstä (CFAHD). On näyttöä siitä, että hoito ursodeoksikoolihapolla voi vähentää sappitiehyiden proliferaatiota, pysäyttää histologisten vaurioiden etenemisen ja jopa kumota maksaan ja sappeen liittyviä muutoksia, jos sitä annetaan CFAHD:n varhaisessa vaiheessa. Hoidon tehon optimoimiseksi hoito ursodeoksikoolihapolla on aloitettava heti, kun CFAHD-diagnoosi on tehty.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu ursodeoksikoolihappo imeytyy nopeasti jejunumiin ja ylempään ileumiin passiivisen, ja terminaalissa ileumissa aktiivisen, kuljetuksen kautta. Resorptioprocentti on yleensä 60–80 %. Resorption yhteydessä sappihappo konjugoituu melkein kokonaan maksassa olevien glysiinin ja tauriinin aminohappojen kanssa maksassa ja sen jälkeen erittyy sapen kautta. Ensikierron puhdistuma maksassa on jopa 60 %.

Päivittäisestä annoksesta ja taustalla olevasta taudista tai maksasairaudesta riippuen hydrofiilisempi ursodeoksikoolihappo kertyy sappeen. Samanaikaisesti tapahtuu muiden, lipofiilisempien sappihappojen suhteellinen määrän väheneminen.

Suolistossa bakteerit hajottavat osittain ursodeoksikoolihappoa 7-ketolitokoolihapoksi ja litokoolihapoksi. Litokoolihappo on maksatoksinen ja aiheuttaa maksan parenkymaalisia vaurioita useissa eläinlajeissa. Ihmisillä se imeytyy ainoastaan hyvin vähäisessä määrin. Tämä osuus sulfatoidaan maksassa ja siten detoksifoidaan, minkä jälkeen seuraa jälleen sappeen ja myöhemmin ulosteisiin erittyminen.

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.

In vitro ja *in vivo* -geenitoksikologiset testit 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 rottien hedelmällisyyteen, eikä se vaikuttanut poikasten kehittymiseen ennen syntymää tai sen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Natriumtarkkelysglykolaatti 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 pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus pahvikotelossa.

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

Kaikkia pakkauskoikoja 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: 09.05.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ursosan 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg ursodeoxicholsyra som aktivt innehållsämne.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Nästan vita, avlånga filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan, 17 mm långa och 9 mm breda. Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För upplösning av kolesterolgallstenar i gallblåsan. Gallstenarna får inte vara synliga som skuggor på röntgenbilder och får inte överstiga 15 mm i diameter. Gallblåsan måste fungera trots gallstenen/gallstenarna.

För symtomatisk behandling av primär biliär kolangit (PBC), förutsatt att det inte finns någon dekompenenserad levercirros.

Pediatrik population

För behandling av hepatobiliära störningar i samband med cystisk fibros hos barn i åldrarna 6 till 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ursosan lämpar sig för patienter med en kroppsvikt på 47 kg eller mer. För patienter som väger mindre än 47 kg eller för patienter som inte kan svälja Ursosan kan det finnas andra formuleringar som innehåller ursodeoxikolsyra.

Dosering

Följande dagsdoser rekommenderas för de olika indikationerna:

För upplösning av kolesterolgallstenar

Cirka 10 mg ursodeoxicholsyra per kg kroppsvikt, motsvarande:

upp till 60 kg	1 filmdragerad tablett
61 till 80 kg	1 ½ filmdragerad tablett
81 till 100 kg	2 filmdragerade tabletter
över 100 kg	2 ½ filmdragerade tabletter

De filmdragerade tabletterna ska tas på kvällen före sänggåendet.

Tiden som krävs för upplösning av gallstenar är sannolikt mellan 6 och 24 månader. Om gallstenarnas storlek inte har minskat efter 12 månader ska behandlingen avbrytas.

Behandlingsresultatet bör kontrolleras med ultraljud eller röntgen var sjätte månad. Vid de uppföljande undersökningarna bör också kontrolleras om det i mellantiden har förekommit någon förkalkning av stenarna. I så fall ska behandlingen avslutas.

För symtomatisk behandling av primär biliär kolangit (PBC)

Den dagliga dosen är beroende av kroppsvikt och varierar från 1 ½ till 3 ½ filmdragerade tabletter (14 ± 2 mg ursodeoxicholsyra per kg kroppsvikt).

Under de tre första månaderna av behandlingen ska Ursosan tas utspritt över dagen. Vid förbättrade levervärden kan hela dagsdosen tas en gång dagligen på kvällen.

Kroppsvikt (kg)	Ursosan 500 mg filmdragerade tabletter			
	de första 3 månaderna			därefter
	morgon	middag	kväll	på kvällen (1 gång dagligen)
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
över 110	1	1	1 ½	3 ½

Användningen av Ursosan för PBC kan fortsätta på obestämd tid.

Det är möjligt att de kliniska symtomen förvärras i början av behandlingen av patienter med primär biliär kolangit, t.ex. att klådan blir värre. I så fall ska behandlingen fortsätta med ½ filmdragerad tablett Ursosan dagligen, och behandlingen ska fortsätta (genom att den dagliga dosen gradvis ökas med ½ filmdragerad tablett per vecka) tills den dos som planeras i respektive doseringsplan åter har uppnåtts.

Pediatrisk population

Barn med cystisk fibros i åldrarna 6 till 18 år

20 mg/kg/dag i 2–3 uppdelade doser, med en ytterligare ökning till 30 mg/kg/dag om det behövs.

Kroppsvikt (kg)	Ursosan 500 mg filmdragerade tabletter		
	morgon	middag	kväll
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	1 ½
80–89	1	1 ½	1 ½
90–99	1 ½	1 ½	1 ½
100–109	1 ½	1 ½	2
över 110	1 ½	2	2

Ursosan är inte lämplig för barn under 6 år på grund av läkemedlets form och styrka.

Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna ska sväljas med vätska utan att tuggas.

Tabletterna måste tas regelbundet.

4.3 Kontraindikationer

Ursosan ska inte användas till patienter med:

- akut inflammation i gallblåsa och gallvägar
- ocklusion i gallvägarna (ocklusion av gemensamma gallgångar eller gallblåsegångar)
- frekventa episoder av gallkolik
- röntgentäta förkalkade gallstenar
- nedsatt kontraktilitet i gallblåsan
- överkänslighet mot gallsyror eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Pediatrisk population

- misslyckad portoenterostomi eller utebliven återhämtning av bra gallflöde hos barn med gallgångsatresi.

4.4 Varningar och försiktighet

Ursosan bör tas under medicinsk övervakning.

Ursosan lämpar sig för patienter med en kroppsvikt på 47 kg eller mer. För patienter som väger mindre än 47 kg eller för patienter som inte kan svälja Ursosan kan det finnas andra formuleringar som innehåller ursodeoxicholsyra.

Under de första tre månaderna av behandlingen ska leverfunktionsparametrarna ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) och γ -GT övervakas av läkaren var fjärde vecka, därefter var tredje månad. Förutom möjligheten till identifiering av patienter som svarar respektive inte svarar på behandlingen av primär biliär kolangit kommer denna monitorering även att möjliggöra tidig upptäckt av potentiell leverdeterioration speciellt hos patienter med långt framskriden primär biliär kolangit.

Vid användning för upplösning av kolesterolgallstenar

För att kunna bedöma terapeutisk effekt och för att kunna upptäcka förkalkning av gallstenar i god tid ska, beroende på stenarnas storlek, gallblåsan visualiseras (oral kolecystografi) med översiktliga bilder och ocklusionsbilder i stående och liggande position (ultraljudskontroll) 6–10 månader efter att behandlingen inletts.

Ursosan bör inte användas om inte gallblåsan kan visualiseras på röntgenbilder, vid fall av calcifiering av gallstenarna, försämrad kontraktilitet av gallblåsan eller frekventa episoder av biliär kolik.

Kvinnliga patienter som tar Ursosan för att lösa upp gallstenar bör använda effektiva icke-hormonella preventivmedel eftersom hormonella p-piller kan öka biliär litiasis (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Vid användning för behandling av långt framskriden primär biliär kolangit

I mycket sällsynta fall har man observerat dekomensation av levercirros. Denna var delvis reversibel efter att behandlingen avbrutits.

Hos patienter med PBC kan de kliniska symtomen i sällsynta fall förvärras i början av behandlingen, t.ex. ökad klåda. I så fall ska dosen minskas till ½ tablett Ursosan 500 mg dagligen och sedan gradvis ökas igen enligt beskrivningen i avsnitt 4.2.

Om diarré uppkommer måste dosen reduceras, och vid ihållande diarré ska behandlingen avbrytas.

Ursosan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ursosan ska inte ges samtidigt som kolestyramin, kolestipol eller antacida innehållande aluminiumhydroxid och/eller smektit (aluminiumoxid) eftersom dessa substanser binder ursodeoxicholsyra i tarmen och därmed hindrar dess absorption och effekt. Om behandling med läkemedel innehållande dessa substanser skulle vara nödvändig måste de tas minst 2 timmar före eller efter Ursosan.

Ursodeoxicholsyra kan påverka absorptionen av ciklosporin från tarmen. Hos patienter som behandlas med ciklosporin bör därför blodkoncentrationerna av denna substans kontrolleras av läkaren och ciklosporindosen anpassas vid behov.

I enskilda fall kan ursodeoxicholsyra minska absorptionen av ciprofloxacin.

I en klinisk studie på friska frivilliga resulterade samtidig användning av ursodeoxicholsyra (500 mg/dag) och rosuvastatin (20 mg/dag) i något förhöjda plasmanivåer av rosuvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion och även interaktioner avseende andra statiner är okänd.

Ursodeoxicholsyra har visats minska maximal plasmakoncentration (C_{max}) och area under kurvan (AUC) för kalciumantagonisten nitrendipin hos friska frivilliga. Noggrann övervakning av resultatet rekommenderas vid samtidig användning av nitrendipin och ursodeoxicholsyra. En ökning av nitrendipindosen kan vara nödvändig. En interaktion som innebär försämrade terapeutiska effekter av dapson har också rapporterats. Dessa observationer kan, tillsammans med in vitro-fynd, tyda på att ursodeoxicholsyra kan inducera cytokrom P450 3A-enzym.

Ingen induktion har emellertid observerats i en väl utformad interaktionsstudie med budesonid, som är ett känt substrat för cytokrom P450 3A.

Östrogenhormoner och blodkolesterolsänkande medel såsom klofibrat ökar utsöndringen av kolesterol i levern och kan därför främja biliär litiasis, som motverkar effekten av ursodeoxicholsyra som används för att lösa upp av gallstenar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av ursodeoxicholsyra hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet under den tidiga dräktighetsfasen (se avsnitt 5.3). Ursosan får endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Fertila kvinnor ska endast behandlas om de använder tillförlitliga preventivmedel: icke-hormonella eller lågöstrogena orala preventivmedel rekommenderas. Hos patienter som tar Ursosan för upplösning av gallstenar bör en effektiv icke-hormonell preventivmedel användas, eftersom hormonella orala preventivmedel kan öka biliär litiasis.

En eventuell graviditet ska uteslutas innan behandlingen påbörjas.

Amning

I ett fåtal dokumenterade fall är nivåerna av ursodeoxicholsyra i ammande kvinnors mjölk mycket låga, och förmodligen är inga biverkningar att förvänta hos ammade spädbarn.

Fertilitet

Ingen påverkan av ursodeoxicholsyra på fertiliteten har konstaterats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inga tillgängliga data om inverkan på fertiliteten hos människor efter behandling med ursodeoxicholsyra.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ursodeoxicholsyra har inga eller försumbara effekter på förmågan att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Bedömningen av biverkningar är baserade på följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Magtarmkanalen

I kliniska prövningar rapporterades vanligen degig avföring eller diarré.

Svår smärta i övre högra delen av buken förekom mycket sällsynt vid behandling av primär biliär kolangit.

Lever och gallvägar

Vid behandling med ursodeoxicholsyra kan förkalkning av gallstenar förekomma i sällsynta fall. Vid behandling av framskridna stadier av primär biliär kolangit har i mycket sällsynta fall observerats dekomensation av levercirros, vilken delvis regredierat efter att behandlingen avbrutits.

Hud och subkutan vävnad

Urtikaria kan förekomma i mycket sällsynta fall.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Diarré kan uppstå vid överdosering. I allmänhet är andra symtom på överdosering osannolika eftersom absorptionen av ursodeoxicholsyra minskar med ökande dos och därför i större utsträckning utsöndras via faeces.

Inga specifika motåtgärder är nödvändiga, och följdverkningarna av diarrén bör behandlas symtomatiskt genom återställande av vätske- och elektrolytbalansen.

Ytterligare information angående viss population:

Långtidsbehandling med hög dos av ursodeoxicholsyra (28–30 mg/kg/dag) hos patienter med primär skleroserande kolangit (så kallad *off label*-föreskrivning) var förknippad med högre frekvens av allvarliga biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: galla och lever; gallsyrepreparat, ATC-kod: A05AA02

Små mängder ursodeoxicholsyra finns i mänsklig galla.

Vid oral administrering inducerar den en minskad kolesterolmättnad i gallblåsan genom att blockera resorptionen av kolesterol i tarmarna och genom att minska sekretionen av kolesterol till gallan. En gradvis sönderdelning av kolesterolgallstenarna uppnås troligen genom dispersion av kolesterol och bildande av flytande kristaller.

Effekten av ursodeoxicholsyra på lever- och kolestatiska sjukdomar beror enligt nuvarande kunskap på ett relativt utbyte av lipofila, toxiska gallsyror av tvättmedelstyp mot hydrofil, cellskyddande, icke giftig ursodeoxicholsyra liksom en förbättring av den sekretoriska funktionen hos leverceller och immunreglerande processer.

Pediatrik population

Cystisk fibros

Genom kliniska rapporter finns långvarig erfarenhet på upp till 10 år och längre vad gäller behandling med ursodeoxicholsyra av pediatrika patienter som lider av hepatobiliär sjukdom vid cystisk fibros (CFAHD). Det finns belägg för att behandling med ursodeoxicholsyra kan minska gallgångsproliferation, hejda histologiska skadors fortskridande och till och med vända hepatobiliära förändringar, förutsatt att den ges i ett tidigt skede av CFAHD. För att optimera behandlingens effektivitet bör ursodeoxicholsyrebehandlingen påbörjas så snart som CFAHD-diagnosen har ställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerad ursodeoxicholsyra resorberas snabbt genom passiv transport i jejunum och övre delen av ileum och genom aktiv transport i nedre delen av ileum. Resorptionshastigheten uppgår i allmänhet till 60–80 %. Vid resorptionen konjugerar gallsyran nästan helt med aminosyrorna glycin och taurin i levern varefter gallan utsöndras. Första-passage-metabolismen genom levern är upp till 60 %.

Beroende på den dagliga dosen och den underliggande sjukdomen eller levertillståndet ackumuleras mer hydrofil ursodeoxicholsyra i gallan. Samtidigt sker en relativ minskning av de andra, mer lipofila, gallsyrorna.

I tarmen sker en partiell bakteriell nedbrytning till 7-keto-litocholsyra och litocholsyra. Litocholsyran är levertoxisk och inducerar leverparenkymskador hos en rad djurarter. Hos människor resorberas den endast i mycket liten utsträckning. Denna fraktion sulfateras av levern och avgiftas därmed varefter den utsöndras därefter igen via galla och avföring.

Den biologiska halveringstiden för ursodeoxicholsyra är cirka 3,5 till 5,8 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Djurstudier avseende akut toxicitet uppvisade inte några toxiska skador.

Kronisk toxicitet

Subkroniska toxicitetsstudier på apor visade hepatotoxiska effekter i de grupper som fick höga doser, inklusive funktionella förändringar (t.ex. förändringar av leverenzym) liksom morfologiska förändringar såsom gallgångsproliferation, portala inflammatoriska foci samt hepatocellulär nekros. Dessa toxiska effekter är sannolikt hänförliga till litocholsyra, en metabolit av ursodeoxicholsyra, som hos apor – till skillnad från människor – inte detoxifieras.

Klinisk erfarenhet bekräftar att de beskrivna levertoxiska effekterna inte har någon uppenbar relevans hos människa.

Karcinogen och mutagen potential

Långtidsstudier på möss och råttor visade inga tecken på att ursodeoxicholsyra skulle ha karcinogen potential.

Genetiska toxikologitester av ursodeoxicholsyra *in vitro* och *in vivo* var negativa.

Reproduktionstoxicitet

I studier på råttor uppträdde svansaplasier efter en dos på 2 000 mg ursodeoxicholsyra per kg kroppsvikt. Hos kaniner konstaterades inga teratogena effekter, även om det fanns embryotoxiska effekter (från dosen 100 mg per kg kroppsvikt). Ursodeoxicholsyra hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor och påverkade inte avkommans peri- eller postnatale utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Majsstärkelse

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat A (E468)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Hypromellos 6 (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVdC/aluminium, kartong.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Prag 4, Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34942

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.05.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.06.2022