

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ursosan 250 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg ursodeoksikoolihappoa (UDCA:ta) vaikuttavana aineena. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valkoinen kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sappirakon kolesterolisappikivien liuotukseen. Kolesterolisappikivet eivät saa näkyä varjoina röntgenkuvissa eikä niiden läpimitta saa olla yli 15 mm. Sappirakon on oltava toimintakykyinen sappikivistä huolimatta.

Sappirefluksigastritiin hoitoon.

Primaarin biliaarisen kolangiitin (PBC:n) oireenmukaiseen hoitoon, kun potilaalla ei ole dekompensoitua hepaattista kirroosia.

#### Pediatriset potilaat

Kystiseen fibroosiin liittyvän hepatobiliaarisen sairauden hoitoon 6–18-vuotiaille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ursosan -lääkevalmisteen käyttöön ei liity ikään perustuvia rajoitteita. Ursosan sopii potilaille, joiden kehonpaino on vähintään 47 kg.

Seuraavassa taulukossa luetellaan lääkevalmisteen vuorokausiannokset eri käyttöaiheita varten.

#### Kolesterolisappikivien liuotus

Noin 10 mg ursodeoksikoolihappoa per painokilo seuraavasti:

enintään 60 kg	2 kovaa kapselia
61–80 kg	3 kovaa kapselia
81–100 kg	4 kovaa kapselia
yli 100 kg	5 kovaa kapselia

Kapselit otetaan illalla ennen nukkumaanmenoa nesteen kanssa. Niitä ei saa pureskella.

Kapselit on otettava säännöllisesti.

Sappikivien liuotukseen kuluva aika määräytyy niiden koon ja koostumuksen mukaan, ja yleensä se on noin 6–24 kuukautta. Jos sappikivet eivät pienene lainkaan 12 kuukaudessa, hoitoa ei saa jatkaa. Hoidon etenemistä on seurattava ultraääni- tai röntgenkuvauksella kuuden (6) kuukauden välein.

Seurantatutkimuksissa on tarkistettava myös, näkyykö sappikivissä hoidon aikana kehittyntä kalkkiutumista. Jos kalkkiutumista löytyy, hoito on lopetettava.

#### Sappirefluksigastritiin hoito

Annos on yksi Ursosan -kapseli kerran vuorokaudessa illalla ennen nukkumaanmenoa. Kapseli otetaan nesteen kanssa pureskelematta.

Sappirefluksigastritiin hoitoon Ursosan -lääkevalmistetta käytetään yleensä 10–14 päivän ajan. Hoidon kesto määräytyy periaatteessa sairauden kulun mukaan. Hoitava lääkäri päättää hoidon yksityiskohdat hoidon aikana.

#### Primaarin biliaarisen kolangiitin (PBC:n) oireenmukainen hoito

Vuorokausiannos on 3–7 kapselia potilaan kehonpainon mukaan (14 ±2 mg ursodeoksikoolihappoa per painokilo).

Ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana Ursosan -vuorokausiannos jaetaan eriin, jotka otetaan vuorokauden mittaan. Kun maksa-arvot paranevat, vuorokausiannos voidaan ottaa kerran vuorokaudessa yhtenä ilta-annoksena.

Paino (kg)	Ursosan 250 mg kapseli, kova			
	ensimmäiset 3 kk			tämän jälkeen
	aamulla	keskipäivällä	illalla	illalla (1 × vuorokaudessa)
47–62	1	1	1	3
63–78	1	1	2	4
79–93	1	2	2	5
94–109	2	2	2	6
yli 110	2	2	3	7

Kapselit otetaan nesteen kanssa, eikä niitä saa pureskella. On tärkeää varmistaa, että lääkevalmiste otetaan säännöllisesti.

PBC:n hoidossa Ursosan -lääkevalmisteen käyttöä voidaan jatkaa rajoituksetta.

Hoidon alussa PBC-potilaiden kliiniset oireet voivat pahentua, esimerkiksi kutina voi muuttua voimakkaammaksi. Tällöin hoitoa jatketaan yhden (1) Ursosan -kapselin vuorokausiannoksella, jota suurennetaan vähitellen (lisäämällä vuorokausiannokseen yksi kapseli viikossa), kunnes alun perin suunniteltu vuorokausiannos saavutetaan.

#### Pediatriset potilaat

##### 6–18-vuotiaat kystista fibroosia sairastavat lapset/nuoret

Vuorokausiannos on 20 mg/painokilo jaettuna 2–3 osaan. Sitä voidaan tarvittaessa suurentaa 30 mg:aan/painokilo vuorokaudessa.

Paino (kg)	Ursosan 250 mg kapseli, kova		
	aamulla	keskipäivällä	illalla
20–29	1	–	1
30–39	1	1	1
40–49	1	1	2
50–59	1	2	2
60–69	2	2	2
70–79	2	2	3
80–89	2	3	3

90–99	3	3	3
100–109	3	3	4
yli 110	3	4	4

Niille potilaille, jotka eivät kykene nielemään Ursosan, on saatavana muita ursodeoksikolihippoo sisältäviä lääkemuotoja (suspensio).

### 4.3 Vasta-aiheet

Ursosan -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on

- sappirakon ja sappiteiden akuutti tulehdus
- sappiteiden tukkeuma (sapenjohtimen tai sappirakon tiehyeen tukkeuma)
- usein esiintyviä sappikoliikkeja
- röntgenpositiivisia kalkkiutuneita sappikiviä
- sappirakon supistumishäiriöitä
- yliherkkyys sappihapoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden hoidossa vasta-aiheita ovat epäonnistunut portoenterostomia tai heikko sappivirtaus sappiteatresiaa sairastavilla lapsilla.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ursosan -lääkevalmistetta on käytettävä lääkärin valvonnassa.

Maksatoiminnan arvot ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) ja GGT on tarkistettava neljän viikon välein kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Näin voidaan todeta, esiintyykö PBC-potilailla hoitovastetta, minkä lisäksi seurannan avulla voidaan tunnistaa varhaisessa vaiheessa potilaat, joiden maksan toiminta saattaa olla heikentynyt. Tästä on hyötyä erityisesti pitkälle edennyttä primaaria biliaarista kolangiittia sairastavien potilaiden kohdalla.

#### Kolesterolisappikivien liuotus

Sappirakko on kuvattava (peroraalinen kolekystografia) käyttämällä yleis- ja okklusionäkymiä sekä seisoma- että selinmakuuasennossa (ultraäänivalvonnassa) 6–10 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen, jotta hoidon edistymistä voitaisiin arvioida ja sappikivien mahdollinen kalkkiutuminen tunnistaa hyvissä ajoin (sappikivien koon mukaan).

Ursosan -lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaan sappirakkoa ei näy röntgenkuvassa, sappikivet ovat kalkkiutuneet, sappirakossa on supistumishäiriöitä tai potilaalla on usein sappikoliikkia.

Ursosan -lääkevalmistetta sappikivien liuotukseen saavien naispotilaiden on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, sillä hormonaaliset ehkäisyvalmisteet saattavat lisätä sappikivitaudin esiintymistä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

#### Pitkälle edenneen primaarin biliaarisen kolangiitin hoito

Hyvin harvoissa tapauksissa on todettu maksakirroosin dekompensoitua, joka palautui osittain hoidon keskeytyksen jälkeen.

PBC-potilailla kliiniset oireet voivat harvoissa tapauksissa pahentua hoidon alussa, esimerkiksi kutina voi lisääntyä. Tällöin Ursosan -annos on pienennettävä yhteen 250 mg:n kapseliin vuorokaudessa, minkä jälkeen annosta lisätään jälleen vähitellen kohdan 4.2. ohjeiden mukaan.

Jos potilaalla esiintyy ripulia, annosta on pienennettävä. Jos ripuli jatkuu pitkään, hoito on keskeytettävä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ursosan -lääkevalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti kolestyramiinin, kolestipolin tai alumiinihydroksidia ja/tai smektiittia (alumiinioksidia) sisältävien antasidien kanssa, sillä nämä valmisteet sitovat ursodeoksikoolihappoa suolistossa ja estävät siten sen absorptiota ja tehoa. Jos potilaan on käytettävä näitä vaikuttavia aineita sisältävää lääkevalmistetta Ursosan-lääkevalmisteen kanssa, pitää lääkkeiden oton välillä olla vähintään kahden tunnin tauko.

Ursosan voi vaikuttaa siklosporiinin absorptioon suolistossa. Jos potilas käyttää siklosporiinia, pitää siklosporiinin pitoisuutta veressä seurata ja tarvittaessa muuttaa siklosporiinin annosta.

Yksittäisissä tapauksissa Ursosan saattaa heikentää siprofloksasiinin absorptiota.

Kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ursodeoksikoolihapon (UDCA:n) (500 mg/vuorokausi) ja rosuvastatiinin (20 mg/vuorokausi) samanaikainen käyttö suurensi hieman plasman rosuvastatiinipitoisuuksia. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys sinänsä ja muiden statiinien suhteen ei ole tiedossa.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu vähentävän kalsiumkanavansalpaaja nitrendipiinin maksimipitoisuutta ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvoa terveillä vapaaehtoisilla. Siksi huolellinen seuranta nitrendipiinin ja ursodeoksikoolihapon samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa, ja nitrendipiiniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen. Lisäksi on raportoitu, että dapsonin hoitovaikutus on heikentynyt.

Nämä tulokset ja *in vitro* -löydökset saattavat viitata siihen, että ursodeoksikoolihappo voi kyetä indusoimaan sytokromi P450 3A -entsyymejä. Induktiota ei kuitenkaan todettu hyvin suunnitellussa interaktiotutkimuksessa budesonidin, joka on tunnettu sytokromi P450 3A:n substraatti, kanssa.

Estrogeenihormonit ja veren kolesterolitasoa vähentävät aineet, kuten klofibraatti, lisäävät maksan kolesterolieritystä ja saattavat siten edistää sappikivitaudin kehittymistä, mikä heikentää sappikivien liotukseen käytettävän ursodeoksikoolihapon vaikutusta.

#### 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 gestation varhaisvaiheessa (ks. kohta 5.3). Ursosan -lääkevalmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Lääkevalmistetta voidaan antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille vain, jos he käyttävät luotettavaa ehkäisymenetelmää. Suositeltavia menetelmiä ovat ei-hormonaaliset tai vähäestrogeniset oraaliset valmisteet. Kun Ursosan -lääkevalmistetta käytetään sappikivien liotukseen, potilaan on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, sillä hormonaaliset oraaliset ehkäisyvalmisteet saattavat lisätä sappikivitaudin esiintymistä.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoidon aloitusta.

##### Imetys

Muutamien dokumentoitujen tapausten perusteella tiedetään, että ursodeoksikoolihapon pitoisuudet rintamaidossa ovat erittäin vähäisiä, eivätkä ne todennäköisesti aiheuta haittavaikutuksia rintaruokituille lapsille.

##### Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ursodeoksikoolihapon ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Käytettävissä ei ole tietoja ursodeoksikoolihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ursodeoksikoolihapolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintyvyystietoihin:

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)

##### *Ruuansulatuselimistö*

Kliinisissä tutkimuksissa tahmea uloste ja ripuli ursodeoksikoolihapon käytön aikana olivat hyvin yleisiä.

Hyvin harvoissa tapauksissa PBC-potilailla esiintyi vaikeaa kipua vatsan oikeassa yläsegmentissä hoidon aikana.

##### *Maksa ja sappi*

Ursodeoksikoolihappohoidon aikana sappikivet voivat kalkkiutua hyvin harvoissa tapauksissa. Kun lääkevalmistetta käytetään pitkälle edenneen primaarin biliarisen kolangiitin hoitoon, hyvin harvoissa tapauksissa on todettu maksakirroosin dekompensoitua, joka palautui osittain hoidon keskeytyksen jälkeen.

##### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Hyvin harvoin potilaalla voi esiintyä urtikariaa.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä ripulia. Yleensä muut yliannostuksen oireet ovat epätodennäköisiä, sillä ursodeoksikoolihapon absorptio vähenee annoksen kasvaessa, jolloin suurempi määrä lääkevalmistetta erittyy ulosteen mukana.

Erityisiä vastatoimenpiteitä ei tarvita. Ripulin seurauksia on hoidettava oireenmukaisesti turvaten riittävä nesteiden saanti ja elektrolyyttitasapaino.

##### Lisätietoja erityisryhmistä

Primaarista sklerosoivaa sappitietulehdusta (PSC:tä) sairastavien potilaiden kohdalla pitkäaikaiseen suurten UDCA-annosten (28–30 mg/painokilo/vuorokausi) (myyntiluvasta poikkeava käyttö) käyttöön liittyi useammin vakavia haittavaikutuksia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet; sappihappolääkkeet, ATC-koodi: A05AA02

Ihmisen sapessa esiintyy luonnollisesti pieniä määriä ursodeoksikoolihappoa.

Suun kautta otettuna ursodeoksikoolihappo vähentää sappirakon kolesterolisaturaatiota estämällä kolesterolin resorption suolistossa ja vähentää kolesterolin erittymistä sappeen. Kolesterolisappikivien asteittaisen hajoamisen saa todennäköisesti aikaan kolesterolin dispersio ja nestekiteiden muodostuminen.

Nykyisen tietämyksen mukaan ursodeoksikoolihapon vaikutus maksaan ja kolestaattisiin sairauksiin perustuu lipofiilisten detergenttityyppisten, toksisten sappihappojen suhteelliseen vaihtumiseen hydrofiiliseksi sytoprotektiiviseksi, ei-toksiseksi ursodeoksikoolihapoksi, maksasolujen erittymiskyvyn tehostumiseen ja immuuniregulaatiivisiin prosesseihin.

#### Pediatriset potilaat

##### Kystinen fibroosi

Kliinisissä raporteissa on tietoja pitkäaikaisesta UDCA-hoidosta (10 vuotta ja yli) lapsilla, jotka sairastavat hepatobiliaarisiin sairauksiin liittyvää kystistä fibroosia (CFAHD). Käytännössä oleva näytön mukaan UDCA-hoito voi vähentää sapenjohtimen proliferaatiota, pysäyttää histologisten vaurioiden etenemisen ja jopa palauttaa hepatobiliaarisia muutoksia, jos sitä käytetään CFAHD-sairauden varhaisessa vaiheessa. UDCA-hoito on aloitettava heti, kun CFAHD diagnosoidaan, jotta hoito olisi mahdollisimman tehokasta.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettu ursodeoksikoolihappo imeytyy nopeasti jejunumissa ja ileumin yläosassa passiivisesti sekä ileumin loppuosassa aktiivisen kuljetuksen kautta. Resorptioaste on yleensä 60–80 %. Resorption yhteydessä sappihappo konjugoituu lähes täydellisesti maksan glysiini- ja tauriiniaminohappojen kanssa ja erittyy sitten sappeen. Ensikierron puhdistuma maksassa on noin 60 %.

Hydrofiilinen ursodeoksikoolihappo kerääntyy sappeen vuorokausiannoksen sekä potilaan perussairauden ja maksan tilan mukaan, ja samanaikaisesti muut, lipofiiliset sappihapot vähenevät suhteellisesti.

Suolistossa bakteerit hajottavat osittain ursodeoksikoolihapon 7-keto-litokoolihapoksi ja litokoolihapoksi. Litokoolihappo on maksatoksisista ja aiheuttaa maksassa parenkymaalisia vaurioita useilla eläinlajeilla, mutta ihmisillä se imeytyy vain erittäin vähän. Maksa sulfatoi ja siten myös detoksikoi tämän fraktion, minkä jälkeen se erittyy jälleen sappeen ja sitten ulosteeseen. Ursodeoksikoolihapon biologinen puoliintumisaika on noin 3,5–5,8 päivää.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Akuutti toksisuus

Akuuttia toksisuutta koskevissa eläintutkimuksissa ei löydetty toksisia vaurioita.

#### Krooninen toksisuus

Apinoille tehdyissä subkroonisissa toksisuustutkimuksissa todettiin hepatotoksisia vaikutuksia suurilla annoksilla saaneissa ryhmissä. Tällaisia vaikutuksia olivat toiminnalliset muutokset (esim. muutoksia maksaentsyymeissä) ja morfologiset muutokset, kuten sapenjohtimen proliferaatio, portaaliset

tulehduspesäkkeet ja heptosellulaarinen nekroosi. Näiden toksisten vaikutusten aiheuttaja on todennäköisesti litokoolihappo, ursodeoksikoolihapon metaboliitti, joka ei detoksikoidu apinoilla, vaikka ihmisillä se detoksikoituu.

Kliininen kokemus vahvistaa, että edellä kuvatuilla hepatotoksisilla vaikutuksilla ei ole ilmeistä merkitystä ihmisille.

#### Karsinogeeninen ja mutageeninen potentiaali

Hiirille ja rotille tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei todettu näyttöä siitä, että ursodeoksikoolihapolla olisi karsinogeenista potentiaalia.

Ursodeoksikoolihapon toksikologisten *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

#### Lisääntymistoksisuus

Rottatutkimuksissa esiintyi hännän aplasiaa, kun ursodeoksikoolihappoannos oli 2 000 mg per painokilo. Kaneilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta joitakin alkiotoksisia vaikutuksia esiintyi (lähtien annoksesta 100 mg per painokilo). Ursodeoksikoolihapolla ei ollut vaikutusta rottien hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten peri-/postnataaliseen kehitykseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

- Maissitärkkelys
- Maissitärkkelys, esigelatinoitu
- Vedetön kolloidinen piidioksidi
- Magnesiumstearaatti
- Liivate
- Titaanidioksidi (E171)

### **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 (pakkaus koot)**

PVC/PVdC- ja alumiiniläpipainopakkaus, pahvikotelo.

Pakkaus koko: 10, 30, 50, 60, 90 tai 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja 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(T)**

30591

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.06.2022



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ursosan 250 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 250 mg ursodeoxicholsyra som aktivt innehållsämne.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Vita, hårda gelatinkapslar som innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver.

## 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 behandling av gallinducerad gastrit.

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

#### Pediatrisk population

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Det finns inga åldersbegränsningar för användningen av Ursosan, och läkemedlet lämpar sig för patienter med en kroppsvikt på 47 kg eller mer.

Följande dagsdoser rekommenderas för de olika indikationerna:

#### För upplösning av kolesterolgallstenar

Cirka 10 mg ursodeoxicholsyra per kg kroppsvikt, motsvarande:

upp till 60 kg	2 hårda kapslar
61 till 80 kg	3 hårda kapslar
81 till 100 kg	4 hårda kapslar
över 100 kg	5 hårda kapslar

De hårda kapslarna ska tas utan att tuggas, tillsammans med vätska, på kvällen före sänggåendet. Kapslarna måste tas regelbundet.

Tiden som krävs för upplösning av gallstenar är vanligtvis 6 till 24 månader, beroende på stenarnas storlek och sammansättning. 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 behandling av gallinducerad gastrit

Ta en hård kapsel Ursosan dagligen, på kvällen före sänggåendet, utan att tugga, tillsammans med vätska.

Vid behandling av gallinducerad gastrit ska Ursosan i allmänhet tas under 10 till 14 dagars tid.

Vanligtvis motsvaras administreringens varaktighet av sjukdomens förlopp. Mer ingående beslut fattas av behandlande läkare medan administreringen pågår.

#### För symtomatisk behandling av primär biliär kolangit (PBC)

Den dagliga dosen är beroende av kroppsvikt och varierar från 3 till 7 hårda kapslar ( $14 \pm 2$  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 250 mg hårda kapslar			
	de första 3 månaderna			därefter
	morgon	middag	kväll	på kvällen (1 gång dagligen)
47–62	1	1	1	3
63–78	1	1	2	4
79–93	1	2	2	5
94–109	2	2	2	6
över 110	2	2	3	7

De hårda kapslarna ska sväljas med vätska utan att tuggas. Det är viktigt att läkemedlet tas regelbundet.

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 1 hård kapsel Ursosan dagligen, och behandlingen ska fortsätta (genom att den dagliga dosen gradvis ökas med 1 hård kapsel per vecka) tills den dos som planeras i respektive doseringsplan åter har uppnåtts.

#### Pediatrik population

Barn med cystisk fibros i åldrarna 6 till mindre än 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 250 mg hårda kapslar		
	morgon	middag	kväll
20–29	1	–	1
30–39	1	1	1
40–49	1	1	2
50–59	1	2	2
60–69	2	2	2
70–79	2	2	3
80–89	2	3	3
90–99	3	3	3

100–109	3	3	4
över 110	3	4	4

För patienter som inte kan svälja Ursosan finns andra beredningsformer (suspension) av ursodeoxicholsyra.

### 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.

#### Pediatrik population

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

Ursosan bör tas under medicinsk övervakning.

Under de första tre månaderna av behandlingen ska leverfunktionsparametrarna ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) och  $\gamma$ -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 kalcifiering 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 en hård kapsel Ursosan 250 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.

### 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.

Ursosan 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 Ursosan minska absorptionen av ciprofloxacin.

I en klinisk studie på friska frivilliga resulterade samtidig användning av Ursosan (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 försämrad terapeutiska effekt 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 provningar 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](http://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 glycine 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 människor.

### 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**

- Majsstärkelse
- Pregelatiniserad majsstärkelse
- Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
- Magnesiumstearat
- Gelatin
- Titandioxid (E171)

### **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, 30, 50, 60, 90 eller 100 kapslar.

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**

30591

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.05.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.06.2022