

26. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Proursan, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32111

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Proursan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder 500 mg ursodeoxycholsyre som aktivt stof.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Næsten hvid, aflang, filmovertrukket tablet med en delekærv på hver side og en længde på 17 mm og en bredde på 9 mm.

Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til opløsning af kolesterolgaldesten i galdeblæren. Galdestenene skal være røntgen-negative og have en diameter på under 15 mm. Galdeblæren skal fungere på trods af galdestenen/galdestenene. Til symptomatisk behandling af primær biliær cirrose (PBC), forudsat at der ikke er tale om dekompenseret levercirrose.

Pædiatrisk population

Til behandling af lever- og galdevejssygdomme forbundet med cystisk fibrose hos børn i alderen 6-18 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Følgende daglige dosis anbefales for de forskellige indikationer:

Til opløsning af kolesterolgaldesten

Proursan er egnet til patienter med en legemsvægt på 47 kg eller derover. For patienter med en legemsvægt under 47 kg eller patienter, der ikke er i stand til at synke Proursan, findes der andre lægemiddelformer (suspension) med ursodeoxycholsyre.

Ca. 10 mg ursodeoxycholsyre pr. kg legemsvægt svarende til:

|  |  |
| --- | --- |
| 47-60 kg | 1 filmovertrukket tablet |
| 61-80 kg | 1½ filmovertrukket tablet |
| 81-100 kg | 2 filmovertrukne tabletter |
| over 100 kg | 2½ filmovertrukne tabletter |

De filmovertrukne tabletter bør tages om aftenen før sengetid.

Der går typisk 6-24 måneder, før galdestenene er opløst. Hvis størrelsen af galdestenene ikke er blevet mindre efter 12 måneder, bør behandlingen ikke fortsættes.

Behandlingens virkning bør tjekkes ved ultralyds- eller røntgenundersøgelse hver 6. måned. Det bør også tjekkes ved kontrolundersøgelser, om der er sket forkalkning af stenene i mellemtiden. Hvis det er tilfældet, bør behandlingen standses.

Til symptomatisk behandling af primær biliær cirrose

Proursan er egnet til patienter med en legemsvægt på 47 kg eller derover. For patienter med en legemsvægt under 47 kg eller patienter, der ikke er i stand til at synke Proursan, findes der andre lægemiddelformer (suspension) med ursodeoxycholsyre.

Den daglige dosis afhænger af legemsvægten og er 1½-3½ filmovertrukne tabletter (14 ± 2 mg ursodeoxycholsyre pr. kg legemsvægt).

I de første 3 måneder af behandlingen bør Proursan tages fordelt over dagen. Når leverværdierne er bedret, kan den daglige dosis tages en gang daglig (om aftenen).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Legems-vægt (kg) | Daglig dosis  (mg/kg legemsvægt) | Proursan 500 mg filmovertrukne tabletter | | | |
| **Første 3 måneder** | | | **Derefter** |
| Morgen | Middag | Aften | Aften  (1 gang daglig) |
| 47-62 | 12-16 | ½ | ½ | ½ | 1½ |
| 63-78 | 13-16 | ½ | ½ | 1 | 2 |
| 79-93 | 13-16 | ½ | 1 | 1 | 2½ |
| 94-109 | 14-16 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| over 110 | - | 1 | 1 | 1½ | 3½ |

Brugen af Proursan ved primær biliær cirrose kan fortsætte på ubestemt tid.

Det er muligt, at de kliniske symptomer hos patienter med primær biliær cirrose forværres i begyndelsen af behandlingen, f.eks. at eventuel kløe bliver værre. Hvis det er tilfældet, fortsættes behandlingen med ½ filmovertrukket tablet pr. dag, og den trappes gradvist op (med en stigning i daglig dosis på ½ filmovertrukket tablet pr. uge), indtil den planlagte dosis i doseringsplanen er nået igen.

Pædiatrisk population

*Børn med cystisk fibrose i alderen 6 til 18 år*

20 mg/kg/dag i 2-3 opdelte doser med en yderligere stigning til 30 mg/kg/dag om nødvendigt.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Legemsvægt (kg) | Proursan 500 mg filmovertrukne tabletter | | |
| Morgen | Middag | Aften |
| 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 |
| over 110 | 1½ | 2 | 2 |

Proursan er ikke egnet til børn under 6 år på grund af lægemiddelform og styrke.

**Administration**

De filmovertrukne tabletter skal synkes hele sammen med væske.

Tabletterne skal tages regelmæssigt.

**4.3 Kontraindikationer**

Proursan må ikke anvendes til patienter med:

- overfølsomhed over for galdesyrer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- akut inflammation i galdeblæren og galdevejene

- okklusion af galdevejene (okklusion af den fælles galdegang eller galdeblæregangen)

- hyppige episoder med biliær kolik

- røntgentætte, forkalkede galdesten

- nedsat kontraktilitet af galdeblæren

Pædiatrisk population

* Mislykket portoenterostomi eller ved udeblivelse af funktionel galdestrøm hos børn med biliær atresi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Proursan skal tages under lægelig overvågning.

Proursan er egnet til patienter med en legemsvægt på 47 kg eller derover. For patienter med en legemsvægt under 47 kg eller patienter, der ikke er i stand til at synke Proursan, findes der andre formuleringer med ursodeoxycholsyre.

I løbet af de første tre måneders behandling bør leverfunktionsværdierne ASAT(SGOT), ALAT (SGPT) og γ-GT monitoreres af lægen hver fjerde uge og derefter hver tredje måned. Udover at gøre det muligt at identificere patienter, der responderer og ikke responderer på behandlingen af primær biliær cirrose, gør denne monitorering det også muligt tidligt at opdage en potentiel hepatisk forværring, navnlig hos patienter med fremskreden primær biliær cirrose.

Ved anvendelse til opløsning af kolesterolgaldesten

For at kunne bedømme terapeutiske fremskridt og for at kunne opdage enhver forkalkning af galdestenene i god tid, afhængigt af stenenes størrelse, bør galdeblæren visualiseres (oral kolecystografi) med oversigts- og okklusionsbilleder i stående og liggende position (ultralydskontrol) 6-10 måneder efter behandlingens start.

Proursan må ikke anvendes, hvis galdeblæren ikke kan visualiseres på røntgenbilleder, eller i tilfælde af forkalkede galdesten, nedsat kontraktilitet af galdeblæren eller hyppige episoder af biliær kolik.

Kvindelige patienter, der tager Proursan for at opløse galdesten, bør anvende en sikker ikke-hormonel præventionsmetode, da hormonelle præventionsmidler kan øge biliær litiasis (se pkt. 4.5 og 4.6).

Ved anvendelse til behandling af fremskreden primær biliær cirrose

Der er i meget sjældne tilfælde set dekompenseret levercirrose, som forsvandt delvis efter seponering af behandlingen.

Hos patienter med primær biliær cirrose kan de kliniske symptomer i sjældne tilfælde forværres i starten af behandlingen, f.eks. forværret kløe. Hvis det sker, bør dosen af Proursan reduceres til ½ tablet Proursan daglig og derefter øges igen som beskrevet i pkt. 4.2.

Hvis der forekommer diarré, skal dosen reduceres, og i tilfælde af vedvarende diarré, bør behandlingen seponeres.

Proursan indeholder natrium (natriumstivelsesglycolat A)

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Proursan bør ikke administreres samtidig med colestyramin, colestipol eller syreneutraliserende midler, der indeholder aluminiumhydroxid og/eller aluminiumoxid, da disse stoffer binder ursodeoxycholsyre i tarmene og dermed hæmmer dens absorption og virkning. Hvis anvendelse af et lægemiddel, der indeholder et af disse aktive stoffer, bliver nødvendigt, skal det tages minimum 2 timer før eller efter Proursan.

Ursodeoxycholsyre kan påvirke optagelsen af ciclosporin fra tarmene. Hos patienter, der får ciclosporinbehandling, bør koncentrationen af dette stof i blodet derfor tjekkes af lægen, og ciclosporindosen bør om nødvendigt tilpasses.

I enkeltstående tilfælde kan ursodeoxycholsyre reducere optagelsen af ciprofloxacin.

I et klinisk studie hos raske frivillige forsøgspersoner medførte brugen af ursodeoxycholsyre (500 mg/dag) og rosuvastatin (20 mg/dag) let forhøjede plasmaniveauer af rosuvastatin. Den kliniske relevans af denne interaktion, herunder i forhold til andre statiner, er ikke kendt.

Det er også påvist, at ursodeoxycholsyre reducerer den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC) for kalciumantagonisten nitrendipin hos raske frivillige forsøgspersoner. Omhyggelig overvågning ved samtidig brug af nitrendipin og ursodeoxycholsyre anbefales. Det kan være nødvendigt at øge dosen af nitrendipin. Der er også rapporteret om en interaktion, som medførte reduktion af den terapeutiske virkning af dapson. Disse observationer i tillæg til *in vitro*-resultaterne kan indikere, at ursodeoxycholsyre har potentiale til at inducere cytokrom P450 3A-enzymer.

Der er imidlertid ikke set nogen induktion i et veldesignet interaktionsstudie med budesonid, der er et kendt cytokrom P450 3A4-substrat.

Østrogenhormoner og blodkolesterolsænkende midler som clofibrat øger udskillelsen af kolesterol fra leveren og kan derfor fremme biliær litiasis, hvilket modvirker ursodeoxycholsyrens opløsning af galdesten.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ursodeoxycholsyre til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet i den tidlige fase af et svangerskab (se pkt. 5.3). Proursan må kun anvendes på tvingende indikation til gravide.

Kvinder, der kan blive gravide, bør kun behandles, hvis de anvender sikker prævention: Ikke-hormonelle præventionsmetoder eller p-piller med et lavt indhold af østrogen anbefales. Patienter, der tager Proursan til opløsning af galdesten, bør dog anvende sikker ikke-hormonel prævention, da hormonelle p-piller kan øge biliær litiasis.

Graviditet skal udelukkes før påbegyndelse af behandling.

Amning

Ifølge nogle få dokumenterede tilfælde af ammende kvinder er niveauet af ursodeoxycholsyre i brystmælk meget lavt, og der vil sandsynligvis ikke forekomme bivirkninger hos diende spædbørn.

Fertilitet

Dyreforsøg har ikke påvist indvirkning af ursodeoxycholsyre på fertiliteten (se pkt. 5.3). Humane data vedrørende fertilitet efter behandling med ursodeoxycholsyre er ikke tilgængelige.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ursodeoxycholsyre påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkninger er baseret på følgende

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Mave-tarm-kanalen

*Almindelig*: Klæg afføring eller diarré er set i kliniske studier

*Meget sjælden*: Svære smerter i øvre højre del af maven (hos patienter med primær biliær cirrose).

Lever og galdeveje

*Meget sjælden*: Forkalkning af galdesten, dekompenseret levercirrose (hos patienter med fremskreden primær biliær cirrose), der delvis forsvandt efter seponering af behandlingen.

Hud og subkutane væv

*Meget sjælden*: Urticaria.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Diarré kan forekomme i tilfælde af overdosering. Generelt er andre symptomer på overdosering usandsynlige, fordi optagelsen af ursodeoxycholsyre aftager med stigende dosis, og mere derfor udskilles via fæces.

Det er ikke nødvendigt med specifikke modforanstaltninger, og følgerne af diarré bør behandles symptomatisk med genoprettelse af væske- og elektrolytbalancen.

Yderligere oplysninger vedrørende særlige populationer

Længerevarende behandling med ursodeoxycholsyre i høje doser (28-30 mg/kg/dag) hos patienter med primær biliær cirrose (off label) var forbundet med højere forekomst af alvorlige bivirkninger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 05 AA 02. Galdesyrer og derivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Ursodeoxycholsyre findes i små mængder i menneskers galde.

Ved oral administration inducerer det et fald i kolesterolmætningen i galdeblæren ved at blokere kolesteroloptagelsen i tarmene og et fald i kolesteroludskillelsen til galden. En gradvis nedbrydning af kolesterolgaldesten opnås formodentlig gennem dispersion af kolesterol og dannelsen af flydende krystaller.

Effekten af ursodeoxycholsyre i leverrelaterede og kolestatiske sygdomme er, i henhold til den aktuelle viden, baseret på den relative udveksling af lipofile, detergentlignende og toksiske galdesyrer mod hydrofil, cellebeskyttende og ikke-toksisk ursodeoxycholsyre og en forbedring af levercellernes udskillelses- og immunregulerende processer.

Pædiatrisk population

*Cystisk fibrose*

Der er i kliniske rapporter beskrevet erfaring med behandling med ursodeoxycholsyre i op til 10 år og længere hos pædiatriske patienter med cystisk fibrose i relation til lever- og galdevejssygdomme (CFAHD). Der er evidens for, at behandling med ursodeoxycholsyre kan nedsætte galdevejsproliferation, standse progression af histologisk skade og endda reversere lever-galdeændringer, hvis den gives på et tidligt stadie af CFAHD. Behandling med ursodeoxycholsyre bør initieres, så snart diagnosen CFAHD stilles, for at optimere behandlingens effekt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oralt administreret ursodeoxycholsyre resorberes hurtigt via passiv transport i jejunum og den øvre del af ileum og via aktiv transport i den sidste del af ileum. Resorptionsraten er generelt 60-80 %.

Biotransformation og elimination

Efter resorptionen konjugerer galdesyren næsten helt med aminosyrerne glycin og taurin i leveren og udskilles derefter med galden. First-pass-metabolisme i leveren udgør op til 60 %.

I tarmene sker der en delvis bakteriel nedbrydning til 7-keto-lithocholsyre og lithocolsyre. Lithocholsyren er levertoksisk og inducerer skader på leverparenkymet hos en række dyrearter. Hos mennesker resorberes den kun i meget lille omfang. Denne fraktion sulferes af leveren og afgiftes derfor, hvorefter der igen sker biliær og efterfølgende fækal udskillelse.

Den biologiske halveringstid for ursodeoxycholsyre er 3,5 til 5,8 dage.

Afhængigt af den daglige dosis og den underliggende tilstand eller leversygdom ophobes den mere hydrofile ursodeoxycholsyre i galden. Samtidig sker der en relativ reduktion af de andre mere lipofile galdesyrer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Der er gennemført dyrestudier vedrørende akut toksicitet, som ikke indikerede nogen toksisk skade.

Kronisk toksicitet

Studier vedrørende subkronisk toksicitet hos aber har påvist levertoksiske virkninger i de grupper, der fik høje doser, herunder funktionelle forandringer (f.eks. forandringer af leverenzymer) og morfologiske forandringer som galdegangsproliferation, inflammatoriske foci i portåren og levercellenekrose. Disse toksiske virkninger skyldes sandsynligvis lithocholsyre, der er en metabolit af ursodeoxycholsyre, som ikke afgiftes hos aber, i modsætning til hos mennesker.

Klinisk erfaring viser, at de beskrevne levertoksiske virkninger tilsyneladende ikke har relevans for mennesker.

Karcinogent og mutagent potentiale

Længerevarende undersøgelser hos mus og rotter gav ingen evidens for et karcinogent potentiale ved ursodeoxycholsyre.

Genetiske *in vitro*- og *in vivo*-toksicitetsanalyser med ursodeoxycholsyre var negative.

Reproduktionstoksicitet

I studier med rotter blev der observeret halemisdannelser efter en dosis på 2.000 mg ursodeoxycholsyre pr. kg kropsvægt. I studier med kaniner sås der ingen teratogene virkninger, men der var embryotoksiske virkninger (ved en dosis på 100 mg/kg kropsvægt). Ursodeoxycholsyre havde ingen indvirkning på fertiliteten hos rotter og påvirkede ikke afkommets peri-/postnatale udvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Majsstivelse

Majsstivelse, prægelatineret

Natriumstivelsesglycolat A

Vandfri kolloid silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Opadry hvid 03B28796:

- Hypromellose 6

- Titandioxid (E171)

- Macrogol 400

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af PVC/PVDC/aluminium, i karton.

Pakningsstørrelser: 20, 40, 50, 60, 80 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00

Prague 4

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64636

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. oktober 2022