

 7. august 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ursochol, hårde kapsler**

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

 28968

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ursochol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel indeholder 250 eller 500 mg ursodeoxycholsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde kapsler.

250 mg: hvid kapsel, ca. 8 x 22 mm.

500 mg: hvid kapsel, ca. 9 x 23 mm.

**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.

Primær biliær cirrose (PBC) trin I – III.

*Pædiatrisk population*

Hepatobiliære sygdomme forbundet med cystisk fibrose hos børn fra 6 til 18 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

*Til opløsning af symptomatiske, røntgen-negative galdesten med eller uden forudgående, ekstrakorporal chockbølge litotripsi:*

Den daglige dosis afhænger af kropsvægten og ligger mellem 10 – 12 mg/kg legemsvægt pr. dag fordelt på to doser.

Behandling af galdesten med ursodeoxycholsyre kræver en fungerende galdeblære.

Den tid, der kræves for opløsning af galdesten, er generelt 6-24 måneder. Hvis størrelsen på galdestenene ikke er reduceret inden 12 måneder, skal behandlingen afsluttes.

*Behandling af primær biliær cirrose (PBC):*

Den daglige dosis afhænger af kropsvægten og ligger i intervallet 12-16 mg ursodeoxycholsyre/kg legemsvægt.

I de første 3 måneder af behandlingen skal Ursochol doserne fordeles over dagen.

Når leverværdierne forbedres, kan den daglige dosis tages én gang dagligt, helst om aftenen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| krops-vægt (kg) | Daglig dosis(mg/kg krops-vægt) | Hårde kapsler |
| Dosering i de 3 første måneder | Dosering efter de 3 første måneder |
| Morgen | Middag | Aften | Aften (1 x daglig) |
| 47-62 | 12-16 | 250 mg | 250 mg | 250 mg | 750 mg |
| 63-78 | 13-16 | 250 mg | 250 mg | 500 mg | 1.000 mg |
| 79-93 | 13-16 | 250 mg | 500 mg | 500 mg | 1.250 mg |
| 94-109 | 14-16 | 500 mg | 500 mg | 500 mg | 1.500 mg |
| Over 110 |  | 500 mg | 500 mg | 750 mg | 1.750 mg |

Kapslerne skal synkes hele sammen med væske. Det er vigtigt at kapslerne tages regelmæssigt.

Der er ikke begrænsninger pp anvendelsestiden for brugen af ursodeoxycholsyre ved primær biliær cirrose.

I sjældne tilfælde kan de kliniske symptomer forværres i starten af behandlingen, f.eks. ved forværret kløe. Hvis dette sker, skal behandlingen fortsættes med én 250 mg kapsel dagligt, og behandlingen gradvist øges (ugentligt øges den daglige dosis med én 250 mg kapsel), indtil den dosis, der er anført i det respektive doseringsregime igen er nået.

*Pædiatrisk population*

*Børn fra 6 til under 18 år med cystisk fibrose:*

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

Ved doser under 250 mg og til børn, der har svært ved at synke kapsler, findes der alternative formuleringer indeholdende ursodeoxycholsyre i opløsning.

**4.3 Kontraindikationer**

Ursodeoxycholsyre må ikke anvendes til patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof, andre galdesyrer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Akut inflammation i galdeblære- eller galdeveje
* Okklusion af galdevejen (okklusion af den fælles galdegang eller galdeblæregangen)
* Hyppige episoder med biliær kolik
* Røntgentætte, forkalkede galdesten
* Nedsat galdeblære kontraktilitet

*Pædiatrisk population*

Mislykkedes Portoenterostomi eller ved udeblivelse af funktionel galdestrøm hos børn med biliær atresi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Ursodeoxycholsyre skal tages under medicinsk opsyn.

I de 3 første måneder af behandlingen skal leverfunktionsparametrene ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) og γ-GT monitoreres af lægen hver fjerde uge, derefter hver tredje måned. Udover at gøre det muligt at identificere patienter der svarer og ikke svarer på behandlingen af primær biliær cirrose gør denne monitorering det muligt tidligt at opdage en potentiel hepatisk forværring, navnlig hos patienter med primær biliær cirrose i en sen fase.

*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, visualiseres galdeblæren (oral kolecystografi) med oversigts- og okklusionsbilleder i stående og liggende position (ultralydskontrol) 6-10 måneder efter behandlingens start.

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

Kvindelige patienter, der tager ursodeoxycholsyre for at opløse galdesten, skal anvende effektive, non-hormonelle svangerskabsforebyggende midler, da hormonelle, orale svangerskabsforebyggende midler kan øge biliær lithiasis (se pkt. 4.5 og 4.6).

*Ved anvendelse til behandling af fremskreden primær biliær cirrose:*

I meget sjældne tilfælde er der observeret dekompensation af hepatisk cirrose, som er delvis reversibel efter seponering af behandlingen.

Hos patienter med primær biliær cirrose kan de kliniske symptomer i sjældne tilfælde forværres i starten af behandlingen, f.eks. med forværret kløe. Hvis dette sker, skal behandlingen fortsættes med én 250 mg kapsel dagligt, og behandlingen gradvist øges til den anbefalede dosis, som beskrevet i pkt. 4.2.

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

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

Ursodeoxycholsyre må ikke administreres sammen med colestyramin, colestipol eller antacida indeholdende aluminiumhydroxid og/eller aluminiumoxid, da disse præparater binder ursodeoxycholsyre i tarmen og derved hæmmer dens optagelse og virkning. Hvis anvendelse af et præparat, der indeholder ét af disse stoffer, er nødvendig, skal det tages mindst 2 timer før eller efter ursodeoxycholsyre.

Ursodeoxycholsyre kan påvirke absorptionen af ciclosporin fra tarmen. Derfor bør blodkoncentrationerne af ciclosporin kontrolleres hos patienter som behandles med dette lægemiddel, og hvis det er nødvendigt justeres dosen.

På grund af ursodeoxycholsyres effekt på sekretionen af galdesyre er det teoretisk muligt at absorptionen af andre lipofile stoffer påvirkes.

I sjældne tilfælde kan ursodeoxycholsyre reducere absorptionen af ciprofloxacin.

Det er påvist, at ursodeoxycholsyre reducerer den maksimale plasmakoncentratione Cmax og toteleksponeringen (området under kurven (AUC)) for calciumantagonisten nitrendipin hos raske frivillige. Omhyggelig monitorering ved samtidig brug af nitrendipin og ursodeoxycholsyre anbefales. Det kan være nødvendig at øge dosen af nitrendipin. En interaktion med en reduktion af den terapeutiske virkning af dapson er ligeledes rapporteret. Disse to interaktioner kan, sammen med påvist *in vitro*-interaktion, forklares ved enzyminduktion med CYP3A4. Derimod blev der ikke observeret induktion i et veldesignet interaktionsstudie med budesonid.

Østrogene hormoner og kolesterolsænkende midler, såsom clofibrat, kan øge biliær lithiasis, som giver den modsatte virkning af ursodeoxycholsyre der anvendes til opløsning af galdesten.

Et klinisk studie med raske frivillige og samtidig anvendelse af ursodeoxycholsyre (500 mg/dag) og rosuvastatin (20 mg/dag) resulterede i øgede plasmaniveauer af rosuvastatin. Den kliniske relevans af denne interaktion og endda interaktioner vedrørende andre statiner er ukendt.

**4.6 Graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er ikke tilstrækkelige data vedrørende brugen af ursodeoxycholsyre, især i det første graviditetstrimester. Dyrestudier har påvist en teratogen virkning i den tidlige svangerskabsfase (se pkt. 5.3). Ursodeoxycholsyre må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Kvinder i den fødedygtige alder må kun behandles, hvis de anvender et svangerskabsforebyggende middel. Der anbefales ikke-hormonelle svangerskabsforebyggende midler eller orale svangerskabsforebyggende midler med lav østrogendosis. Hos patienter, der tager ursodeoxycholsyre for opløsning af galdesten, skal der anvendes effektive, ikke-hormonelle svangerskabsforebyggende midler, da hormonelle orale svangerskabsforebyggende midler kan øge biliær lithiasis. Mulig graviditet skal udelukkes, inden behandlingen påbegyndes.

*Amning*

Det vides ikke, om ursodeoxycholsyre udskilles i modermælk. Udskillelse af ursodeoxycholsyre er ikke undersøgt i dyrestudier. Moderens behov for behandling med ursodeoxycholsyre og fordelen ved amning skal opvejes mod de mulige risiko for barnet.

*Fertilitet*

Dyrestudier har ikke påvist nogen påvirkning af ursodeoxycholsyre på fertilitet (se pkt. 5.3). Humane data om virkningen af behandling med ursodeoxycholsyre på fertilitet savnes.

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

 Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

 Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende frekvenser:

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*

 I kliniske forsøg var det almindeligt med indberetninger af bleg afføring eller diarré under behandling med ursodeoxycholsyre.

Meget sjældent forekommer svære smerter i højre øvre side af maveregionen ved behandling af primær biliær cirrose.

*Lever og galdeveje*

Under behandling med ursodeoxycholsyre kan der i meget sjældne tilfælde forekomme forkalkning af galdesten.

Under behandling af fremskredne faser af primær biliær cirrose er der i meget sjældne tilfælde observeret dekompensation af hepatisk cirrose, som er delvist reversibelt efter seponering af behandlingen.

*Hud og subkutane væv:*

Der kan meget sjældent forekomme 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. Læger og sundhedspersonale 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)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

 Diarré kan forekomme ved overdosering. Generelt, er andre symptomer på overdosis usandsynlige, da absorptionen af ursodeoxycholsyre aftager med stigende dosis og derfor udskilles mere via fæces.

Der er ikke behov for specifikke modforanstaltninger, og følgerne af diarré skal behandles symptomatisk med genoprettelse af væske- og elektrolytbalance.

*Yderligere informationer vedrørende visse populationer:*

Hos patienter med primær skleroserende kolangit, der behandles med høje doser af ursodeoxycholsyre (28-30 mg/kg/dag) i længere periode, er der observeret en højere grad af alvorlige bivirkninger (Svensk off-label anvendelse).

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Galdesyrer og derivater, ATC-kode: A05AA02.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Ursodeoxycholsyre er en hydrofil galdesyre, der er en del af den humane galde i lav koncentration.

Hos patienter med røntgen-negative galdesten øger tilføringen af ursodeoxycholsyre opløseligheden af kolesterol i galden.

Dette opnås via en stigning i mængden af både ursodeoxycholsyre i galden og det totale galdevolumen. Desuden nedsætter Ursodeoxycholsyre tarmabsorption af kolesterol.

Ved behandling af patienter med primær biliær cirrose er der påvist forskellige mekanismer. En ændring i galdens sammensætning med en reduktion af toksiske, endogene, primært lipofile galdesyrer og en stigning i ursodeoxycholsyre anses for at have den største betydning. Desuden stimuleres galdestrømmen, hvilket resulterer i en hurtigere omdannelse af galdesyrerne. Den intestinale post-absorption af f.eks. cholsyre og andre galdesyremetabolitter educeres. Ursodeoxycholsyre har også en direkte beskyttende virkning på hepatocytter *in vitro*.

*Pædiatrisk population*

*Cystisk fibrose.*

Lang klinisk erfaring, op til 10 år eller længere, er tilgængelig for ursodeoxycholsyre­behandling hos pædiatriske patienter, der lider af cystisk fibrose i forbindelse med hepatobiliære sygdomme (CFAHD). Der findes bevis på, at behandling med ursodeoxycholsyre kan reducere galdevejsproliferation, standse progression af histologisk skade og endda reversere lever-galdeændringer, hvis den gives på et tidligt stadie af CFAHD. For at optimere behandlingens virkning skal behandling med ursodeoxycholsyre startes, så snart diagnosen CFAHD stilles.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Oralt administreret ursodeoxycholsyre absorberes hurtigt via passiv transport i jejunum og den øvre del af ileum i tyndtarmen og ved aktiv transport i den nedre del af ileum i tyndtarmen.

Absorptionsgraden er dosisafhængig og aftager med stigende doser. Efter absorption konjugeres galdesyren næsten fuldstændigt med aminosyrerne glycin og taurin i leveren og udskilles derefter med galden. Første-passage metabolisme i leveren sker i intervallet 50-75 %.

 Afhængigt af den daglige dosis og den underliggende sygdom eller leverens tilstand jo mere hydrofil ursodeoxycholsyre ophobes der i galden. Samtidigt er der observeret et fald i andre mere lipofile galdesyrer.

 Tarmbakterier indvirker på den ufuldstændige nedbrydning til 7-ketolithocholsyre og lithocholsyre.

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Ikke-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra toksicitet efter en enkel dosis eller gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Hepatotoksiske virkninger observeret hos aber ved høje doser af ursodeoxycholsyre skyldes højst sandsynligt metabolitten lithocholsyre, der hos aber i modsætning fra mennesker, ikke afgiftes (se pkt. 5.2).

Klinisk erfaring med terapeutiske indikationer indikerer, at de hepatotoksiske virkninger ikke er relevante hos mennesker.

Reproduktive studier med dyr har vist embryoniske virkninger af ursodeoxycholsyre hos kaniner (fra en dosis på 100 mg/kg) og teratogene virkninger hos rotter ved en dosis på 2000 mg/kg. Fertilitet og peri-/postnatal udvikling hos afkommet påvirkes ikke hos rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Magnesiumstearat

Majsstivelse

Kolloid vandfri silica

*Kapslens skal:*

Titandioxid (E171)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 250 mg: 5 år.

500 mg: 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 PVC-aluminium-blisterpakning:

250 mg: 25, 50, 75, 98, 100 kapsler.

500 mg: 25, 50, 75, 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 250 mg: 53093

 500 mg: 53094

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. august 2018