

28. februar 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ursodeoxycholsyre "Orion", hårde kapsler 250 mg**

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

30622

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ursodeoxycholsyre "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 250 mg ursodeoxycholsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Hvid, hård gelatinekapsel; størrelse ca. 21,7 mm×7,64 mm, indeholdende hvidt eller næsten hvidt pulver.

**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**

**Dosering**

Til opløsning af symptomatiske, røntgen-negative galdesten med eller uden forudgående, ekstrakorporal chokbølge 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 mellem 12-16 mg ursodeoxycholsyre/kg legemsvægt.

I de første 3 måneder af behandlingen skal Ursodeoxycholsyre "Orion" doserne fordeles over dagen. Når leverværdierne forbedres, kan den daglige dosis tages en gang daglig, helst om aftenen.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kropsvægt (kg) | Daglig dosis  (mg/kg kropsvægt) | Hårde kapsler | | | |
| Dosering i de 3 første måneder | | | Dosering efter de 3 første måneder |
| Morgen | Middag | Aften | Aften  (1 gang daglig) |
| 47–62 | 12-16 | 250 mg | 250 mg | 250 mg | 750 mg |
| 63-78 | 13-16 | 250 mg | 250 mg | 500 mg | 1000 mg |
| 79-93 | 13-16 | 250 mg | 500 mg | 500 mg | 1250 mg |
| 94-109 | 14-16 | 500 mg | 500 mg | 500 mg | 1500 mg |
| Over 110 |  | 500 mg | 500 mg | 750 mg | 1750 mg |

**Administration**

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

Der er ikke begrænsninger på 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 en 250 mg kapsel daglig, og behandlingen gradvist øges (ugentligt øges den daglige dosis med en 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.

For doser under 250 mg findes der alternative formuleringer med ursodeoxycholsyre som 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 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**

Ursodeoxycholsyre skal tages under lægelig overvågning.

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 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 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 kontraktilitet af galdeblæren eller hyppige episoder af biliær kolik.

Kvindelige patienter, der tager ursodeoxycholsyre for at opløse galdesten, skal anvende effektive, ikke-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 forsvinder delvist 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 en 250 mg kapsel daglig, og 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 et 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 koncentrationerne af ciclosporin i blodet kontrolleres hos patienter som behandles med dette lægemiddel, og hvis det er nødvendigt justeres dosen.

På grund af ursodeoxycholsyres effekt på udskillelsen 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 plasmakoncentrationen Cmax og totaleksponeringen (arealet under kurven (AUC) for calciumantagonisten nitrendipin hos raske frivillige. Omhyggelig monitorering ved samtidig brug af nitrendipin og ursodeoxycholsyre anbefales. Det kan være nødvendigt 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 midler, der sænker plasmakolesterol, 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 forsøgspersoner og samtidig anvendelse af ursodeoxycholsyre (500 mg/dag) og rosuvastatin (20 mg/dag) resulterede i øgede plasmakoncentrationer 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 trimester af graviditeten. Dyrestudier har vist en teratogen effekt i den tidlige svangerskabsfase (se pkt. 5.3). Ursodeoxycholsyre må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Kvinder i den fødedygtige alder må kun behandles, hvis de anvender et sikkert svangerskabsforebyggende middel. Der anbefales ikke-hormonelle svangerskabsforebyggende midler eller orale svangerskabsforebyggende midler med lav østrogendosis. Hos patienter, der tager ursodeoxycholsyre til 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 den 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.

Ursodeoxycholsyre "Orion" 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*

Almindelig: Bleg afføring eller diarré.

Meget sjældent: Svære smerter i højre øvre side af maveregionen ved behandling af primær biliær cirrose.

*Lever og galdeveje*

Meget sjælden: Forkalkning af galdestenene, dekompensation of levercirrose (ved behandling af sene stadier af primær biliær cirrose), der delvist 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. 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)

**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 cholangitis, der behandles med høje doser af ursodeoxycholsyre (28-30 mg/kg/dag) i længere perioder (off-label anvendelse), er der observeret en højere grad 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 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 reduceres. 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 med ursodeoxycholsyre behandling af pædiatriske patienter, der lider af cystisk fibrose associeret 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 er 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 til mennesker, ikke afgiftes (se pkt. 5.2).

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

Reproduktionsstudier 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**

Kapselindhold

Majsstivelse

Silica, kolloid

Magnesiumstearat

Kapselskal

Titandioxid (E171)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/aluminium blister

Pakningsstørrelser: 25, 50, 75 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58979

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. februar 2020