

 13. januar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Ursogrix, hårde kapsler**

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

 31194

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ursogrix

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 250 mg ursodeoxycholsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Hvide, hårde gelatinekapsler, størrelse 0, cirka 21,7 mm x 7,64 mm. Indhold: hvidt eller næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Opløsning af kolesterolgaldesten hos patienter:

- med en eller flere røntgengennemskinnelige (røntgennegative) galdesten, helst med en diameter på højst 2 cm, i en korrekt fungerende galdeblære;

- som ikke ønsker et kirurgisk indgreb, eller hos hvem der ikke er indikation for kirurgiske indgreb;

- der har fået påvist overmætning af kolesterol i kemiske analyser af galde indhentet via duodenal drænage.

- Som adjuverende lægemiddel før og efter opløsning af galdesten med chokbølger (litotripsi).

* Primær biliær cholangitis (PBC, også kaldet primær biliær cirrose).

Pædiatrisk population

Hepatobiliære sygdomme som følge af cystisk fibrose hos børn og unge i alderen 6 til 18 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Opløsning af galdesten (alene eller i kombination med litotripsi).*

Den anbefalede daglige dosis ursodeoxycholsyre er 8-10 mg/kg, svarende til 2-4 kapsler, der indtages i forbindelse med et måltid, som følger:

* ved en daglig dosis på 2 kapsler: begge kapsler sammen med et aftensmåltid;
* ved en daglig dosis på 3 kapsler: 1 om morgenen og 2 om aftenen;
* ved en daglig dosis på 4 kapsler: 2 om morgenen og 2 om aftenen.

ELLER

* der tages en daglig dosis på 2-4 kapsler om aftenen inden sengetid.

Opløsningsprocessen varer 6 måneder til 2 år med dette lægemiddel, afhængigt af stenenes oprindelige størrelse. For at få en korrekt vurdering af behandlingsresultatet skal stenenes nøjagtige størrelse bestemmes ved opstart af behandlingen og jævnligt derefter ved hjælp af nye røntgenbilleder og/eller ultralydsscanninger, for eksempel hver. 3.-4. måned.

Hos patienter, hvor stenene ikke er blevet mindre efter 6 måneders behandling med den angivne dosering, anbefales det at bestemme det litogene indeks ved hjælp af duodenal drænage. Hvis galden har et indeks >1,0, vil der sandsynligvis ikke kunne opnås et favorabelt resultat, og det er bedre at overveje en anden behandling for galdesten. Behandlingen skal fortsættes i 3 til 4 måneder, efter der er påvist komplet opløsning af galdestenene ved en opfølgende ultralydsundersøgelse.

Seponering af behandlingen.

Seponering af behandlingen i 3-4 uger resulterer i tilbagevendende overmætning af galden og forlænger den samlede behandlingsvarighed. Seponering af behandlingen efter opløsning af galdestenene kan være efterfulgt af recidiv.

*Behandling af primær biliær cholangitis (PBC).*

Stadie I-III

Den daglige dosis afhænger af legemsvægten og ligger i området 12-16 mg ursodeoxycholsyre/kg legemsvægt (3-7 kapsler).

I de første 3 måneder af behandlingen bør dette lægemiddel tages i opdelte doser, der fordeles over dagen. Hvis leverfunktionen bliver bedre, kan den totale daglige dosis tages én gang dagligt om aftenen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Legemsvægt(kg) | Daglig dosis(mg/kg legemsvægt) | Kapsler |
| **De første 3 måneder** | **Efterfølgende** |
| Morgen | Eftermiddag | Aften | Aften(én gang dagligt) |
| 47-62 | 12-16 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 63-78 | 13-16 | 1 | 1 | 2 | 4 |
| 79-93 | 13-16 | 1 | 2 | 2 | 5 |
| 94-109 | 14-16 | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Mere end 110 |  | 2 | 2 | 3 | 7 |

Stadie IV

I forbindelse med øgede niveauer af serumbilirubin (> 40 μg/l; konjugeret) bør der indledningsvist kun gives halvdelen af den normale dosering (se doseringen for stadie I-III) (6-8 mg ursodeoxycholsyre/kg/dag, svarende til cirka 2-3 kapsler).

Herefter skal leverfunktionen kontrolleres jævnligt i nogle uger (én gang hver 2. uge i 6 uger). Hvis der ikke er nogen forværring i leverfunktionen (AP, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubin), og hvis der ikke er øget pruritus, kan doseringen øges yderligere til det sædvanlige niveau. Leverfunktionen skal imidlertid holdes under tæt kontrol i nogle uger igen. Hvis der igen ikke er nogen forværring i leverfunktionen, kan patienten fastholdes på den normale dosis på lang sigt.

Patienter med primær biliær cholangitis (stadie IV) uden øgede niveauer af serumbilirubin kan få den normale startdosis med det samme (se doseringen for stadie I-III).

I så tilfælde skal leverfunktionen imidlertid monitoreres tæt, som beskrevet ovenfor; behandlingen af PBC skal jævnligt vurderes med udgangspunkt i leverparametrene (laboratorieresultater) og kliniske fund.

Dette lægemiddel kan anvendes til behandling af PBC uden tidsbegrænsning.

*Pædiatrisk population*

Børn og unge i alderen 6 til 18 år med cystisk fibrose:

20 mg ursodeoxycholsyre/kg/dag fordelt på 2 til 3 doser. Om nødvendigt kan denne dosis øges til maksimalt 30 mg/kg/dag.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Legemsvægt****(kg)** | **Daglig dosis (mg/kg****legemsvægt)** | **Ursogrix 250 mg hårde kapsler** |
|  |  | **Morgen** | **Eftermiddag** | **Aften** |
| 20-29 | 17-25 | 1 | -- | 1 |
| 30-39 | 19-25 | 1 | 1 | 1 |
| 40-49 | 20-25 | 1 | 1 | 2 |
| 50-59 | 21-25 | 1 | 2 | 2 |
| 60-69 | 22-25 | 2 | 2 | 2 |
| 70-79 | 22-25 | 2 | 2 | 3 |
| 80-89 | 22-25 | 2 | 3 | 3 |
| 90-99 | 23-25 | 3 | 3 | 3 |
| 100-109 | 23-25 | 3 | 3 | 4 |
| >110 |  | 3 | 4 | 4 |

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslerne skal synkes hele med væske. Lægemidlet skal tages regelmæssigt.

Til patienter, der vejer under 47 kg, eller som ikke kan synke Ursogrix, kan ursodeoxycholsyre fås i andre formuleringer.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for galdesyrer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Akut inflammation i galdeblæren eller galdevejene.
* Galdevejsobstruktion (obstruktion af den fælles galdegang eller galdeblæregangen);
* Gentagen galdegangskolik;
* Røntgentætte, forkalkede galdesten;
* Nedsat kontraktilitet i galdeblæren.

Pædiatrisk population:

* Mislykket portoenterostomi eller manglende normalisering af galdestrømmen hos børn med biliær atresi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ursodeoxycholsyre skal anvendes under lægeligt opsyn.

I de 3 første måneder af behandlingen skal leverfunktionsparametrene ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), ALP og γ-GT kontrolleres hver 4. uge og derefter 3. tredje måned. Udover at gøre det muligt at skelne mellem patienter, der responderer og ikke responderer på behandlingen af PBC, gør denne monitorering det også muligt at opdage en potentiel forværring i leverfunktionen tidligt, især hos patienter med fremskreden PBC.

Ved anvendelse til opløsning af galdesten

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

Behandlingen med dette lægemiddel skal seponeres, hvis galdeblæren ikke kan visualiseres på røntgenbilleder, eller i tilfælde af forkalkede galdesten, nedsat kontraktilitet i galdeblæren eller hyppige episoder med galdegangskolik.

Kvindelige patienter, der tager dette lægemiddel til opløsning af galdesten, skal anvende effektiv ikke-hormonel kontraception, eftersom hormonelle kontraceptiva kan fremme dannelsen af galdesten (se pkt. 4.5 og 4.6).

Ved anvendelse til behandling af patienter med fremskreden PBC

Der er i meget sjældne tilfælde set dekompensation af levercirrose, som var delvist reversibel ved seponering af behandlingen.

Hos patienter med PBC kan der i sjældne tilfælde ses forværring af de kliniske symptomer i starten af behandlingen, f.eks. øget pruritus. I så tilfælde kan doseringen af dette lægemiddel reduceres til én 250 mg kapsel om dagen, hvorefter dosen gradvist øges til den anbefalede dosis, som beskrevet i pkt. 4.2.

I tilfælde af diarré skal doseringen reduceres, og i tilfælde af vedvarende diarré skal behandlingen seponeres.

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

Dette lægemiddel bør ikke anvendes samtidig med colestyramin, colestipol eller antacida indeholdende aluminiumhydroxid og/eller smectit (aluminiumhydroxid), da disse stoffer kan binde Ursogrix i tarmen med nedsat absorption og virkning til følge. Hvis det er nødvendigt at anvende sådanne lægemidler, skal de tages mindst 2 timer før eller efter Ursogrix.

Dette lægemiddel kan påvirke absorptionen af ciclosporin i tarmen. Derfor skal indholdet af ciclosporin i blodet monitoreres hos patienter i behandling med ciclosporin, og ciclosporindosen skal om nødvendigt justeres.

På grund af ursodeoxycholsyres virkning på udskillelsen af galdesyrer er der en teoretisk mulighed for, at absorptionen af andre lipofile stoffer kan påvirkes.

Ursogrix kan i enkeltstående tilfælde reducere absorptionen af ciprofloxacin.

I et klinisk studie med raske frivillige medførte samtidig brug af dette lægemiddel (500 mg/dag) og rosuvastatin (20 mg/dag) en let stigning i plasmaniveauet af rosuvastatin. Den kliniske relevans af denne interaktion, også hvad angår andre statiner, er ukendt.

Dette lægemiddel reducerer den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC) af calciumantagonisten nitrendipin hos raske frivillige. Det anbefales at monitorere resultaterne tæt ved samtidig brug af nitrendipin og Ursogrix. Det kan være nødvendigt at øge nitrendipindosen. Der er også rapporteret om en interaktion, der fører til nedsat virkning af dapson. Disse fund og *in vitro-*data kan tyde på, at Ursogrixkan inducere cytochrom P450 3A-enzymer. Der er imidlertid ikke observeret induktion i et veldesignet interaktionsstudie med budesonid, som er et cytochrom P450 3A-substrat.

Østrogener og kolesterolsænkende midler, såsom clofibrat, øger den hepatiske kolesterolsekretion og kan dermed stimulere dannelsen af galdesten; denne virkning modvirker dette lægemiddels opløsende virkning på galdesten.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Ursogrix til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet i den tidlige gestationsfase (se pkt. 5.3). Derfor bør dette lægemiddel ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder må kun behandles med Ursogrix, hvis de anvender sikker kontraception: ikke-hormonel kontraception eller p-piller med lav østrogendosis anbefales. Patienter, der bruger dette lægemiddel til opløsning af galdesten, skal dog anvende sikker, ikke-hormonel kontraception, da p-piller kan øge dannelsen af galdesten (se pkt. 4.4).

Graviditet skal udelukkes inden opstart af behandlingen.

Amning

I henhold til nogle få dokumenterede tilfælde med ammende kvinder er mængden af Ursogrix i mælken var meget lav, og der forventes ingen bivirkninger hos ammede spædbørn.

Fertilitet

I dyreforsøg havde dette lægemiddel ingen indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data vedrørende dette lægemiddels indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Ursogrix 250 mg hårde kapsler 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 hyppigheder: 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 sjælden: kraftige smerter i øvre højre side af maven er forekommet under behandling for PBC.

*Lever og galdeveje*

Meget sjælden: forkalkning af galdesten; dekompensation af levercirrose (under behandling for fremskredne stadier af PBC), som var delvist reversibel ved 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 vil der sandsynligvis ikke være andre symptomer på overdosering, idet absorptionen af dette lægemiddel aftager med stigende doser og derfor udskilles i større mængder via fæces.

Der er ikke behov for specifikke tiltag, men følgevirkningerne af diarré skal behandles symptomatisk med genoprettelse af væske- og elektrolytbalancen.

Yderligere oplysninger om særlige populationer:

Langvarig brug af høje doser af dette lægemiddel (28-30 mg/kg/dag) hos patienter med primær skleroserende cholangitis (off label-brug) var forbundet med en stigning i svære bivirkninger.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 05 AA 02. Galdeterapi, galdesyre og derivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Galdesyrer er de vigtigste komponenter i galden. De stimulerer dannelsen af galde. Galdesyrer er også vigtige for, at kolesterol forbliver opløst i galden. Raske personer har et koncentrationsforhold mellem kolesterol og galdesyrer i galden, der bevirker, at kolesterol forbliver opløst det meste af dagen. Dermed kan der ikke dannes galdesten (galden er ikke litogen). Hos patienter med kolesterolsten i galdeblæren er dette forhold anderledes, og galden er overmættet med kolesterol (galden er litogen). Med tiden kan dette forårsage udfældning af kolesterolkrystaller og dannelse af galdesten. Dette lægemiddel kan omdanne litogen galde til ikke-litogen galde og opløse kolesterolgaldesten gradvist.

Studier af dette lægemiddels virkning på kolestase hos patienter med hæmmet galdeafløb og på de kliniske symptomer hos patienter med biliær cirrose og cystisk fibrose har vist et hurtigt fald i kolestatiske symptomer i blodet (målt ved øgede niveauer af alkalisk phosphatase (AP), gamma-GT og bilirubin) og pruritus samt nedsat træthed hos de fleste patienter.

Pædiatrisk population

Cystisk fibrose

Der foreligger kliniske rapporter, der beskriver erfaringerne fra mere end 10 års brug af dette lægemiddel hos pædiatriske patienter med hepatobiliære sygdomme som følge af cystisk fibrose (CFAHD). Det er påvist, at behandling med dette lægemiddel kan reducere galdegangsproliferation, bremse udviklingen af histologiske skader og tilmed reversere hepatobiliære forandringer, hvis det gives på det tidlige stadie af CFAHD. For at optimere virkningen skal behandling med dette lægemiddel iværksættes, så snart der er stillet en CFAHD-diagnose.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Cirka 60-80 % af oralt administreret ursodeoxycholsyre absorberes hurtig i jejenum og i øvre ileum via passiv diffusion og i terminal ileum via aktiv transport.

Fordeling

Efter absorptionen passerer ursodeoxycholsyre over i leveren (der er en betydelig "first pass-effekt"), hvor det konjugeres med glycin eller taurin, hvorefter det udskilles i galdevejene. Kun en lille andel af ursodeoxycholsyren findes i det systemiske kredsløb, og denne andel udskilles via nyrerne.

Efter gentagen dosering når ursodeoxycholsyrekoncentrationen i galden steady-state efter cirka 3 uger: den totale koncentration af ursodeoxycholsyre er imidlertid aldrig højere end cirka 60 % af den totale galdesyrekoncentration i galden, selv ved høje doseringer.

Biotransformation og elimination

Med undtagelse af konjugering undergår ursodeoxycholsyre ingen metabolisering. En lille andel af oralt administreret ursodeoxycholsyre undergår dog bakteriel omdannelse til 7-ketolithocholsyre eller lithocholsyre efter hver enterohepatiske cirkulation, mens der også sker bakteriel dekonjugering i duodenum.

Eftersom ursodeoxycholsyre, 7-ketolithocholsyre og lithocholsyre har en relativt lav vandopløselighed, udskilles en stor mængde via galden i fæces. Absorberet ursodeoxycholsyre konjugeres via leveren; 80 % af den lithocholsyre, der dannes i duodenum, udskilles i fæces, men de resterende 20 % sulfateres efter absorption i leveren til uopløselige lithocholyl-konjugater, som så udskilles via galden og fæces. Absorberet 7-ketolithocholsyre reduceres til chenodeoxycholsyre i leveren.

Lithocholsyre kan forårsage kolestatisk leverskade, hvis leveren ikke er i stand til at sulfatere lithocholsyre. Selvom der er fundet nedsat evne til at sulfatere lithocholsyre i leveren hos nogle patienter, er der foreløbig ingen klinisk evidens, der tyder på, at kolestatisk leverskade kan være forbundet med ursodeoxycholsyrebehandling.

Når behandlingen med ursodeoxycholsyre bliver seponeret, falder ursodeoxycholsyre­koncentrationen i galden efter 1 uge hurtigt til 5-10 % af koncentrationen ved steady-state.

Ursodeoxycholsyres biologiske halveringstid er cirka 3,5-5,8 dage.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt karcinogenicitet.

*Akut toksicitet*

Studier af akut toksicitet hos dyr har ikke vist nogen toksisk skade.

*Kronisk toksicitet*

Studier af subkronisk toksicitet hos aber viste hepatotoksiske virkninger i de grupper, der blev behandlet med høje doser. Disse virkninger omfattede både funktionelle forandringer (såsom ændringer i leverenzymer) og morfologiske forandringer, såsom galdegangs­proliferation, portal inflammation og hepatocellulær nekrose. Disse toksiske virkninger kan sandsynligvis tilskrives lithocholsyre, som er en metabolit af ursodeoxycholsyre, der ikke bliver nedbrudt hos aber (i modsætning til hos mennesker). Den kliniske erfaring har vist, at de beskrevne hepatotoksiske virkninger tilsyneladende ikke er af relevans for mennesker.

*Karcinogent og mutagent potentiale*

Langvarige studier hos mus og rotter viste ingen evidens for, at ursodeoxycholsyre skulle have karcinogent potentiale. *In vitro-* og *in vivo-*genotoksicitetstest var negative.

*Reproduktionstoksicitet*

I studier med rotter blev der set misdannelser i halen ved høje doser på 200 mg/kg ursodeoxycholsyre.

Hos kaniner blev der ikke fundet teratogene virkninger, selvom der blev set embryotoksiske virkninger fra en dosis på 100 mg/kg legemsvægt. Dette lægemiddel havde ingen indvirkning på fertiliteten hos rotter og havde ingen indvirkning på den peri- og postnatale udvikling hos afkommet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse

Siliciumdioxid (E 551)

Magnesiumstearat (E 470B)

*Hård gelatinekapsel*

*Under- og overdel*

Titandioxid (E 171)

Gelatine (E 441)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Kapslerne leveres i blisterpakninger af PVC/aluminium.

10 kapsler pr. blisterpakning. Kartoner à 5, 6 eller 10 blisterpakninger (50, 60 eller 100 kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53

LV‑1057 Rīga

Letland

**Repræsentant**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 61183

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 19. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. januar 2022