

 24. maj 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ursosan, hårde kapsler**

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

30602

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ursosan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 250 mg ursodeoxycholsyre (UDCA) som den aktive ingrediens.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Hvide, hårde gelatinekapsler (størrelse 0) indeholdende hvidt eller næsten hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til opløsning af kolesterolgaldesten i galdeblæren. Galdestenene må ikke frembringe nogle skygger på røntgenbilledet og må ikke have en større diameter end 15 mm. Galdeblæren skal på trods af galdestenene være i funktion.

Til behandling af galde reflux gastritis.

Til symptomatisk behandling af primær biliær kolangitis (PBC) (primary biliary cirrhosis), så længe der ikke er nogen dekompenseret levercirrose.

Pædiatriske befolkningsgrupper

Til behandling af hepatobiliære lidelser forbundet med cystisk fibrose hos børn i alderen 6 til 18 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Der er ingen aldersbegrænsninger for brugen af ​​Ursosan. Ursosan er velegnet til patienter med en kropsvægt på 47 kg og derover.

Følgende daglig dosering anbefales til de forskellige indikationer.

Til opløsning af kolesterolgaldesten

Ca. 10 mg ursodeoxycholsyre pr. kg kropsvægt svarende til

|  |  |
| --- | --- |
| op til 60 kg  | 2 hårde kapsler |
| 61 til 80 kg | 3 hårde kapsler |
| 81 til 100 kg | 4 hårde kapsler |
| over 100 kg | 5 hårde kapsler |

De hårde kapsler skal synkes hele, om aftenen før sengetid med lidt væske.

Kapslerne skal tages regelmæssigt.

Den tid, der kræves for opløsning af galdesten, er sandsynligvis omkring fra 6 til 24 måneder. Hvis der ikke er nogen reduktion i galdestenene efter 12 måneder, bør behandlingen ikke fortsættes.

Behandlingens succes bør kontrolleres sonografisk eller radiografisk hver 6. måned. Man skal også under opfølgende undersøgelser iagttage, hvorvidt der i mellemtiden har været nogen forkalkning af stenene. Hvis dette er tilfældet, skal behandlingen afsluttes.

Til behandling af galde-reflux-gastritis

Tag 1 Ursosan hård kapsel en gang om dagen, om aftenen før sengetid, uden at tygge den, og med lidt væske.

Til behandling af galde-reflux-gastritis bør Ursosan generelt tages i 10 til 14 dage. Generelt afhænger behandlingstiden af sygdomsforløbet. Den ansvarlige læge beslutter alle detaljer under hele behandlingens varighed.

Til symptomatisk behandling af primær biliær kolangitis (PBC)

Den daglige dosis afhænger af kropsvægten og varierer fra 3 til 7 hårde kapsler (14 ± 2 mg ursodeoxycholsyre pr. kg kropsvægt).

I de første 3 måneder skal Ursosan-doserne fordeles over dagen. Med forbedring af levertallene kan den daglige dosis tages en gang, om aftenen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kropsvægt (kg) | Daglig dosis(mg/kg kropsvægt) | Ursosan 250 mg hårde kapsler |
| Første 3 måneder | Efterfølgende |
| Morgen | Middag | Aften | Aften(1×daglig)  |
| 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 |
| over 110 | - | 2 | 2 | 3 | 7 |

De hårde kapsler skal synkes hele med lidt væske. De skal tages regelmæssigt.

Brugen af ​​Ursosan ved PBC kan fortsættes på ubestemt tid.

Det er muligt, at de kliniske symptomer forværres i begyndelsen af ​​behandlingen hos patienter med primær biliær kolangitis, fx. ved øget kløe. Hvis dette er tilfældet, fortsættes behandlingen med 1 hård kapsel Ursosan pr. dag, og behandlingen fortsættes gradvist (forhøj den daglige dosis med 1 hård kapsel pr. uge), indtil den planlagte dosis i de respektive doseringsplaner 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, hvis det er nødvendigt.

|  |  |
| --- | --- |
| Kropsvægt (kg) | Ursosan 250 mg hårde kapsler |
| Morgen | Middag | Aften |
| 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 |
| over 110 | 3 | 4 | 4 |

**4.3 Kontraindikationer**

Ursosan bør ikke anvendes til patienter med

* Akut betændelse i galdeblæren og galdeveje.
* Okklusion af galdeveje (okklusion af den fælles galdekanal eller en cystisk kanal).
* Hyppige episoder af biliær kolik.
* Røntgentætte, forkalkede galdesten.
* Forringet kontraktilitet af galdeblæren.
* Overfølsomhed over for galdesyrer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Pædiatrisk population

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ursosan skal tages under lægeligt opsyn.

I løbet af de første tre måneder af behandlingen skal leverfunktionsparametrene AST (SGOT), ALT (SGPT) og y-GT overvåges af lægen hver 4. uge, derefter hver tredje måned. Udover at tillade identifikation af respondenter og ikke-respondenter hos patienter, der behandles med primær galdehindebetændelse, vil denne overvågning også muliggøre tidlig påvisning af potentiel leverforringelse, især hos patienter med fremskreden primær biliær cholangitis.

Ved anvendelse til opløsning af kolesterolgaldesten
For at vurdere de terapeutiske fremskridt og påvise forkalkning af galdestenene rettidigt, afhængigt af stenstørrelse, skal galdeblæren visualiseres (oral cholecystografi) med oversigts- og okklusionsbilleder i stående og liggende stillinger (ultralydskontrol) 6-10 måneder efter behandlingens begyndelse.

Hvis galdeblæren ikke kan ses på røntgenbilleder eller i tilfælde af forkalkede galdesten, nedsat kontraktilitet af galdeblæren eller hyppige episoder af biliær kolik, bør Ursosan ikke anvendes.

Kvindelige patienter, der tager Ursosan til opløsning af galdesten, bør anvende en effektiv ikke-hormonel præventionsmetode, da hormonelle præventionsmidler kan øge biliær lithiasis (se pkt. 4.5 og 4.6).

Ved anvendelse til behandling af fremskreden primær biliær kolangitis

Dekompensation af levercirrose er blevet observeret i meget sjældne tilfælde, som var delvis reversibel, efter behandlingen blev afbrudt.

I sjældne tilfælde kan de kliniske symptomer forværres hos patienter med PBC i begyndelsen af ​​behandlingen, f.eks. ved øget kløe. I dette tilfælde skal doseringen af Ursosan reduceres til en Ursosan 250 mg kapsel daglig og derefter gradvist øges igen som beskrevet i pkt. 4.2.

Hvis der opstår diarré, skal dosis reduceres, og i tilfælde af vedvarende diarré skal behandlingen afbrydes.

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

Ursosan bør ikke indgives samtidigt med kolestyramin, colestipol eller antacida indeholdende aluminiumhydroxid og/eller smectit (aluminiumoxid), fordi disse præparater binder ursodeoxycholsyre i tarmen og derved hæmmer dets absorption og virkning. Ved brug af et præparat, der indeholder et af disse aktive stoffer, skal de indtages mindst 2 timer før eller efter Ursosan.

Ursosan kan påvirke absorptionen af ​​cyclosporin fra tarmene. Hos patienter, der modtager cyclosporinbehandling, bør blodkoncentrationerne af dette stof derfor kontrolleres af lægen, og doseringen af cyclosporin justeres om nødvendigt.

I isolerede tilfælde kan Ursosan reducere absorptionen af ​​ciprofloxacin.

Et klinisk studie med raske frivillige viste at brug af UDCA (500 mg/dag) og rosuvastatin (20 mg/dag) sammen, resulterede i lidt øgede plasmakoncentrationer af rosuvastatin. Den kliniske relevans af denne interaktion, også med hensyn til andre statiner, er ukendt.

Ursodeoxycholsyre har vist sig at reducere plasmakopkoncentrationerne (Cmax) og arealet under kurven (AUC) for calciumantagonisten nitrendipin hos raske frivillige. Det anbefales nøje at overvåge resultatet ved anvendelse af nitrendipin og ursodeoxycholsyre på samme tid. En stigning i doseringen af ​​nitrendipin kan være nødvendig. En interaktion med en reduktion af den terapeutiske virkning af dapson blev også rapporteret.

Disse observationer, sammen med *in vitro*-fund, kunne indikere, at ursodeoxycholsyre potentielt inducerer cytokrom P450 3A enzymer. Induktion er imidlertid ikke blevet observeret i et veldesignet interaktionsstudie med budesonid, hvilket er et kendt cytokrom P450 3A-substrat.

Østrogene hormoner og kolesterolsænkende midler, såsom clofibrat, øger hepatisk kolesterolsekretion og kan derfor øge galde lithiasis, hvilket giver den modsatte virkning af ursodeoxycholsyre, som anvendes til opløsning af galdesten.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller meget få oplysninger om brugen af ​​UDCA hos gravide kvinder. Undersøgelser hos dyr har vist reproduktionstoksicitet i den tidlige drægtighedsperiode (se pkt. 5.3). Ursosan må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Kvinder i den fødedygtige alder bør kun behandles, hvis de bruger pålidelig prævention: Præventionsmidler som ikke er hormonelle og med lav østrogendosis anbefales. Hos patienter, der tager Ursosan til opløsning af galdesten, bør der imidlertid anvendes en effektiv ikke-hormonal prævention, da hormonale orale præventionsmidler kan øge biliær lithiasis.

Muligheden for graviditet skal udelukkes, før behandlingen påbegyndes.

Amning

Ifølge få dokumenterede tilfælde hos ammende kvinder er mælkeniveauerne af ursodeoxycholsyre meget lave, og sandsynligvis er der ingen negative reaktioner hos diende spædbørn.

Fertilitet

Dyreforsøg viste ikke, at UDCA påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3). Der er ingen humane data tilgængelige om fertilitetseffekter efter behandling med UDCA.

**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 eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Evalueringen af ​​bivirkninger er baseret på følgende frekvenser:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1000 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)

Gastrointestinale sygdomme

I kliniske forsøg var rapporter om bleg afføring eller diarré under ursodeoxycholsyre­behandling almindeligt.

I meget sjældne tilfælde er der opstået alvorlig smerte i den øvre højre side af maven ved behandling af primær biliær kolangitis.

Lever og galdeveje

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

Under behandling af de fremskredne stadier af primær biliær kolangitis er der i meget sjældne tilfælde observeret dekompensation af levercirrose, som er delvist reversibel efter behandlingen er blevet afbrudt.

Hud- og subkutane sygdomme

Urticaria kan forekomme i meget sjældne tilfælde.

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

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

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

Der er ikke behov for specifikke modforanstaltninger, og konsekvenserne af diarré skal behandles symptomatisk med genopretning af væske- og elektrolytbalancen.

Yderligere oplysninger om særlige befolkningsgrupper

Langvarig behandling med UDCA i høje doser (28-30 mg/kg/dag) hos patienter med primær skleroserende kolangitis (off-label anvendelse) var forbundet med flere alvorlige bivirkninger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 05 AA 02. Galdesyrepræparater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Ursodeoxycholsyre findes i små mængder i human galde.

Ved oral administration inducerer det en nedgang i kolesterolmætning af galdeblæren gennem blokering af kolesterolresorption i tarmen og fald i kolesterolsekretionen til galden. En gradvis nedbrydning af kolesterolgaldesten opnås formodentlig ved dispersion af kolesterol og dannelse af flydende krystaller.

Virkningen af ​​ursodeoxycholsyre på lever- og kolestatiske sygdomme er ifølge den foreliggende viden baseret på relativ udskiftning af lipofile, toksiske galdesyrer til hydrofil, cellebeskyttende, non-toksisk ursodeoxycholsyre, forbedring af levercellers sekretoriske ydeevne og immunoregulative processer.

Pædiatrisk population

*Cystisk fibrose*

Kliniske rapporter baseret på lang klinisk erfaring i op til 10 år eller mere er tilgængelige for UDCA-behandling hos pædiatriske patienter, der lider af cystisk fibrose-relaterede hepatobiliære lidelser (CFAHD). Der er tegn på, at behandlingen med UDCA kan nedsætte galdevejsproliferation, hæmme progressionen af ​​histologisk skade og endda reversere hepatobiliære ændringer, hvis det gives i et tidlig stadium af CFAHD. Behandlingen med UDCA bør påbegyndes, så snart diagnosen CFAHD stilles, for at optimere behandlingseffektiviteten.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ursodeoxycholsyre, der er administreret oralt, resorberes hurtigt gennem passiv transport i jejunum og øvre ileum og ved aktiv transport i terminal ileum.

Resorptionshastigheden udgør generelt 60-80 %. Efter resorption konjugerer galdesyren næsten fuldstændigt med glycin- og taurinaminosyrerne i leveren, og derefter følger galdeudskillelsen. First-pass clearance i leveren udgør op til 60 %.

Afhængigt af den daglige dosis og den underliggende sygdom eller levertilstanden akkumuleres mere hydrofil ursodeoxycholsyre i galden. Samtidig foregår en relativ reduktion af den anden, mere lipofile galdesyre.

I tarmen sker en delvis bakteriel nedbrydning til 7-keto-lithocholsyre og lithocholsyre. Litocholsyre er levertoksisk og inducerer leverparenkymskader hos en række dyrearter. Hos mennesker resorberes det kun i meget lille udstrækning. Denne del bindes til sulfat i leveren, bliver dermed afgiftet, og derefter sker igen galde- og fækal udskillelse.

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Undersøgelser udført på dyr vedrørende akut toksicitet indikerede ikke nogen toksisk effekt.

Kronisk toksicitet

Subkroniske toksicitetsundersøgelser hos aber viste hepatotoksiske virkninger i de grupper, der fik høje doser, herunder funktionelle ændringer (fx leverenzymændringer) og morfologiske forandringer så som galdeproliferation, portalinflammatorisk foci og hepatocellulær nekrose. Disse toksiske virkninger skyldes sandsynligvis lithocholsyre, en metabolit af ursodeoxycholsyre, som i aber - i modsætning til mennesker - ikke afgiftes.

Klinisk erfaring bekræfter, at de beskrevne hepatotoksiske virkninger ikke har nogen åbenbar relevans for mennesker.

Karcinogenicitet og mutagent potentiale

Langtidsstudier i mus og rotter afslørede ingen tegn på, at ursodeoxycholsyre er karcinogent.

*In vitro* og *in vivo* genotoksiske forsøg med ursodeoxycholsyre var negative.

Reproduktionstoksicitet

I studier i rotter opstod der halemisdannelser efter en dosis på 2.000 mg ursodeoxycholsyre pr. kg kropsvægt. I kaniner blev der ikke fundet teratogene virkninger, selvom der var embryotoksiske virkninger (fra en dosis på 100 mg pr. kg kropsvægt). Ursodeoxycholsyre havde ingen effekt på frugtbarheden hos rotter og påvirker ikke peri-/postnatal udvikling af afkom.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse

Majsstivelse, pregelatiniseret

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Gelatine (E441)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC-PVDC/Al blister, i en æske

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telcská 377/1 Michle

140 00 Praha 4

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58899

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. februar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. maj 2018