

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ursodeoxycholic acid Orion 250 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg ursodeoxicholsyra

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel)

Vit, hård gelatinkapsel, cirka 21,7 mm x 7,64 mm stor, innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För upplösning av kolesterolgallstenar i gallblåsan. Gallstenarna ska vara röntgenotäta och ha en diameter mindre än 15 mm. Gallblåsan måste fungera trots gallsten(en).

Primär biliär cirrhos (PBC) av grad I-III.

Pediatrisk population

Hepatobiliär sjukdom i samband med cystisk fibros hos barn mellan 6 och 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För upplösning av symtomatiska röntgenotäta gallstenar med eller utan föregående extrakorporeal stötvåglithotripsi:

Den dagliga dosen är beroende av kroppsvikten och varierar mellan 10-12 mg/kg kroppsvikt uppdelat på två doseringstillfällen.

Vid behandling av gallsten med ursodeoxicholsyra förutsätts en fungerande gallblåsa.

Tiden det tar för gallstenen att lösas upp är generellt 6 – 24 månader. Om storleken på gallstenen inte minskat efter 12 månader bör behandlingen avbrytas.

För behandling av primär biliär cirrhos (PBC):

Den dagliga dosen anpassas till kroppsvikten och bör vara mellan 12-16 mg ursodeoxicholsyra /kg kroppsvikt.

Under de tre första månaderna efter påbörjad behandling, skall Ursodeoxycholic acid Orion tas fördelat över dagen. Då levervärdena förbättrats kan dosen intas en gång dagligen företrädesvis på kvällen.

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg/kg kroppsvikt)	Hårda kapslar			
		Dosering under de första 3 månaderna			Dosering efter de 3 första månaderna
		Morgon	Middag	Kväll	Kväll (1 gång dagligen)
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
Över 110		500 mg	500 mg	750 mg	1750 mg

Administreringssätt

Kapslarna skall sväljas hela med vätska. Det är viktigt att kapslarna tas regelbundet.

Användningen av ursodeoxicholsyra vid behandling av primär biliär cirrhos kan fortsätta under obegränsad tid.

I sällsynta fall de kliniska symtomen förvärras i början av behandlingen, t ex ökad klåda. Om detta skulle inträffa, bör behandlingen fortsätta med en kapsel 250 mg dagligen och därefter kan den dagliga dosen ökas med en kapsel 250 mg per vecka tills den rekommenderade doseringen är uppnådd.

Pediatrisk population

Barn med cystisk fibros i åldern 6 till 18 år:

20 mg/kg/dag uppdelat på 2–3 doser med upptrappning till 30 mg/kg/dag om nödvändigt.

Vid doser under 250 mg finns alternativ formulering i form av en lösning som innehåller ursodeoxicholsyra.

4.3 Kontraindikationer

Ursodeoxycholic acid Orion skall inte användas av patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra gallsyror eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- akut inflammation i gallblåsan eller i gallvägarna
- ocklusion i gallvägarna (ocklusion av gemensamma gallgångar eller gallblåsegångarna)
- frekventa episoder av gallkolik
- röntgentäta kalcifierade gallstenar
- nedsatt kontraktilitet i gallblåsan

Pediatrisk population

Misslyckad portoenterostomi eller vid utebliven återhämtning av funktionellt gallflöde hos barn med gallgångsatresi.

4.4 Varningar och försiktighet

Ursodeoxicholsyra skall endast tas på läkares ordination.

Under de 3 första månaderna efter påbörjad behandling, skall leverfunktionstester, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) samt γ -GT utföras var fjärde vecka, därefter var tredje månad. Förutom möjligheten till identifiering av patienter som svarar respektive inte svarar på behandlingen av primär biliär cirrhos kommer även denna monitorering möjliggöra tidig upptäckt av potentiell leverdeterioration speciellt hos patienter med långt framskriden primär biliär cirrhos.

Vid användning för upplösning av kolesterolgallstenar:

För att kunna bedöma terapeutiska framsteg och för att kunna upptäcka kalcifiering av gallstenar i god tid ska, beroende på storleken av stenarna, gallblåsan visualiseras (oral kolecystografi) med översiktliga och ocklusionsbilder i stående och liggande position (ultraljudskontroll) 6-10 månader efter att behandlingen inletts.

Om inte gallblåsan kan visualiseras på röntgenbilder, vid fall av kalcifiering av gallstenarna, försämrade kontraktilitet av gallblåsan eller frekventa episoder av biliär kolik, bör inte ursodeoxicholsyra användas.

Kvinnliga patienter som tar ursodeoxicholsyra för att lösa upp gallstenar bör använda effektiva icke-hormonella preventivmedel eftersom hormonella p-piller kan öka biliär litiasis (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Vid användning för behandling av långt framskriden primär biliär cirrhos:

I mycket sällsynta fall har man observerat dekomensation av hepatisk cirrhos. Denna var delvis reversibel efter att behandlingen avbrutits.

Hos patienter med primär biliär cirrhos kan i sällsynta fall de kliniska symtomen förvärras i början av behandlingen, t ex ökad klåda. Om det skulle inträffa, ska behandlingen fortsätta med en Ursodeoxycholic acid Orion kapsel 250 mg dagligen och därefter kan den dagliga dosen ökas gradvis till rekommenderad daglig dos, så som beskrivs i avsnitt 4.2.

Om diarré uppkommer måste dosen reduceras och vid fall av ihållande diarré ska behandlingen avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ursodeoxicholsyra ska inte ges samtidigt som kolestyramin, kolestipol eller antacida innehållande aluminiumhydroxid och/eller smektit (aluminiumoxid) eftersom dessa substanser binder ursodeoxicholsyra i tarmen och därmed hindrar dess absorption och effekt. Om behandling med läkemedel innehållande dessa substanser skulle vara nödvändig måste de tas minst 2 timmar före eller efter ursodeoxicholsyra.

Ursodeoxicholsyra kan påverka absorptionen av ciklosporin i tarmen. Blodkoncentrationen av ciklosporin bör kontrolleras hos patienter som behandlas med detta läkemedel och dosen justeras om nödvändigt.

Genom sin effekt på gallsyresekretionen är det teoretiskt möjligt att absorptionen av andra lipofila substanser påverkas.

I sällsynta fall kan ursodeoxicholsyra reducera absorptionen av ciprofloxacin.

Ursodeoxicholsyra har visats reducera maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och totala exponeringen (area under kurvan, AUC) av kalciumantagonisten nitrendipin hos friska frivilliga. Noggrann övervakning vid samtidig användning av nitrendipin och ursodeoxicholsyra rekommenderas. En dosökning av nitrendipin kan bli nödvändig. En interaktion med försämrade effekt för dapson har också rapporterats. Dessa observationer, tillsammans med in vitro data, skulle kunna indikera en induktionspotential hos ursodeoxicholsyra på CYP3A4 enzymer. Däremot har ingen induktion observerats i en väl designad interaktionsstudie med budesonid.

Östrogena hormoner och blodkolesterolsänkande medel som till exempel klofibrat ökar utsöndringen av hepatiskt kolesterol och kan därför främja biliär litiasis, som är en moteffekt till ursodeoxicholsyra som används för att lösa upp gallstenar.

I en klinisk studie på friska frivilliga resulterade samtidig användning av ursodeoxicholsyra (500 mg/dag) och rosuvastatin (20 mg/dag) i förhöjda plasmanivåer av rosuvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion och även interaktioner avseende andra statiner är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig data gällande användning av ursodeoxicholsyra, särskilt under graviditetens första trimester. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter under den tidiga fasen av graviditeten (se avsnitt 5.3). Ursodeoxicholsyra ska inte användas under graviditet om det inte är helt nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder ska behandlas endast om de använder preventivmedel; icke-hormonella preventivmedel eller P-piller med östrogen i låg dos rekommenderas. Hos patienter som tar ursodeoxicholsyra för upplösning av gallstenar måste dock effektivt icke-hormonellt preventivmedel användas eftersom hormonella p-piller kan öka biliär litiasis. Möjlig graviditet måste uteslutas innan behandling påbörjas.

Amning

Uppgift saknas om passage av ursodeoxicholsyra över i modersmjölk. Utsöndring av ursodeoxicholsyra i bröstmjolk har inte studerats i djurförsök. Moderns behov av behandling med Ursodeoxycholic acid Orion och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

Fertilitet

Djurstudier har inte påvisat någon påverkan av ursodeoxicholsyra på fertilitet (se avsnitt 5.3). Humandata på fertilitet och behandling med ursodeoxicholsyra saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ursodeoxycholic acid Orion har inga eller försumbara effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Utvärderingen av biverkningarna är baserad på följande frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Magtarmkanalen

Vanliga: blek avföring eller diarré

Mycket sällsynta: svår smärta i höger övre del av magen vid behandling av primär biliär cirrhos.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: kalcifiering av gallstenar, dekompenisering av levercirrhos (under behandling vid långt framskriden primär biliär cirrhos), vilket dock delvis har gått tillbaka efter avbruten behandling.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: urtikaria

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till;

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Diarré kan uppstå vid överdosering. Generellt är andra symtom på överdosering osannolika då absorptionen av ursodeoxicholsyra minskar med ökad dos och därmed utsöndras med faeces. Inga specifika åtgärder är nödvändiga och följderna av diarrén bör behandlas symtomatiskt med vätskeersättning och elektrolytbalans.

Ytterligare information angående särskilda patientgrupper:

Högre grad av allvarliga biverkningar har konstaterats hos patienter med primär skleroserande kolangit som behandlats med höga doser ursodeoxicholsyra (28-30 mg/kg/dag) under långa perioder (s.k. off-label förskrivning).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gallsyror och derivat, ATC-kod: A05AA02

Ursodeoxicholsyra är en hydrofil gallsyra som ingår i human galla i låg koncentration.

Hos patienter med röntgenotäta gallstenar ökar tillförsel av ursodeoxicholsyra lösligheten för kolesterol i gallan. Detta uppnås genom en ökning av både mängden ursodeoxicholsyra i galla och den totala gallvolymen. Dessutom minskar ursodeoxicholsyra den intestinala absorptionen av kolesterol.

Vid behandling av patienter med primär biliär cirrhos har flera olika mekanismer påvisats. En ändring i gallsammansättningen med en minskning av toxiska, endogena, huvudsakligen lipofila, gallsyror och en ökning av ursodeoxicholsyra anses ha störst betydelse. Dessutom stimuleras gallflödet, vilket medför en snabbare omsättning av gallsyrorna. Den intestinala åter-absorptionen av bl a cholsyra och andra gallsyremetaboliter reduceras. Ursodeoxicholsyra har också en direkt skyddande effekt på hepatocyter *in vitro*.

Pediatrisk population

Cystisk fibros

Lång klinisk erfarenhet, upp till 10 år och längre, finns tillgänglig gällande ursodeoxicholsyra behandling av barn patienter som lider av cystisk fibros i samband med hepatobiliär sjukdom (CFAHD).

Det finns bevis på att behandling med ursodeoxicholsyra kan minska gallgångsspridning, stoppa progressionen av histologisk skada och hepato-biliära förändringar har gått tillbaka om ursodeoxicholsyra tas i ett tidigt stadie av CFAHD. Behandling med ursodeoxicholsyra bör påbörjas så fort som möjligt efter diagnostiserad CFAHD. Detta för att optimera effektivitet i behandlingen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerad ursodeoxicholsyra absorberas snabbt genom passiv transport i jejunum och övre delen av ileum i tunntarmen och genom aktiv transport i nedre delen av ileum i tunntarmen.

Absorptionsgraden är dosberoende och minskar med ökad dos. Efter absorption blir gallsyran nästan fullständigt konjugerad med aminosyrorna glycine eller taurin i levern och utsöndras sedan med gallan. Första passage metabolism i levern sker i intervallet 50-75%.

Beroende på daglig dos och underliggande sjukdom eller leverns tillstånd ackumuleras den mer hydrofila ursodeoxicholsyra i gallan. Samtidigt har man observerat en minskning av andra mer lipofila gallsyror.

Med inverkan av tarmbakterier sker det ofullständig nedbrytning till 7-ketolithocholic acid och lithocholsyra.

Biologisk halveringstid för ursodeoxicholsyra är 3,5 - 5,8 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data baserat på studier avseende singel och upprepad dostoxicitet, gentoxicitet samt karcinogen potential visade inte några särskilda risker för människa. Hepatotoxiska effekter observerade på apor vid höga ursodeoxicholsyra-doser berodde troligtvis på metaboliten lithocholsyra, som hos apor, till skillnad från människor, inte detoxifieras (se avsnitt 5.2).

Klinisk erfarenhet av de terapeutiska indikationerna tyder på att de hepatotoxiska effekterna saknar tydlig relevans hos människa.

Reproduktionsstudier på djur har visat att ursodeoxicholsyra har embryotoxisk effekt hos kaniner (från en dos på 100 mg/kg) samt teratogena effekter hos råttor vid en dos på 2000 mg/kg. Fertilitet och peri-/postnatal utveckling hos avkomman påverkades inte hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Majsstärkelse

Kisel, kolloidalt hydrerat

Magnesiumstearat

Kapselskal:

Titandioxid (E171)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 grader. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänslig.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium blister: 25, 50, 75 and 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55885

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-09-11

Datum för förnyat godkännande: 2022-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-30