

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ursofalk 500 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg ursodeoxicholsyra (UDCA).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, oval, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna.

Tabletterna kan delas i lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För upplösning av kolesterol-gallstenar i gallblåsan. Gallstenarna ska vara röntgenotäta och ha en diameter mindre än 15 mm.

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

Pediatrisk population

Hepatobiliär sjukdom associerad med cystisk fibros hos barn i åldern 6 år upp till 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter som väger mindre än 47 kg eller som har svårt att svälja Ursofalk 500 mg filmdragerade tabletter, kan istället använda Ursofalk oral suspension.

Dosering

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

10–12 mg/kg kroppsvikt dagligen, uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Vid behandling av gallsten med UDCA förutsätts en fungerande gallblåsa.

Det tar i allmänhet 6–24 månader för att lösa upp gallstenar. Om storleken på gallstenarna inte blir mindre efter 12 månader bör behandlingen avbrytas.

För behandling av PBC:

Den dagliga dosen anpassas till kroppsvikten och bör vara 12–16 mg UDCA per kg kroppsvikt.

Under de 3 första månaderna efter påbörjad behandling, skall Ursofalk tas fördelat över dagen. Då levervärdena förbättrats kan den dagliga dosen intas en gång dagligen, företrädesvis på kvällen.

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg/kg kroppsvikt)	Filmdragerad tablett			
		Dosering under de första 3 månaderna			Dosering efter de 3 första månaderna
		Morgon	Middag	Kväll	Kväll (1 gång dagligen)
47-62	12-16	½	½	½	1½
63-78	13-16	½	½	1	2
79-93	13-16	½	1	1	2½
94-109	14-16	1	1	1	3
Över 110		1	1	1½	3½

Användningen av Ursofalk vid behandling av PBC kan fortsätta under obegränsad tid.

Hos patienter som behandlas för PBC, kan i sällsynta fall, de kliniska symtomen förvärras i början av behandlingen, t ex ökad klåda. Om detta skulle inträffa, ska behandlingen fortsätta med en halv Ursofalk 500 mg filmdragerad tablett eller en Ursofalk 250 mg kapsel dagligen och därefter kan den dagliga dosen ökas med en halv Ursofalk 500 mg filmdragerad tablett eller en Ursofalk 250 mg kapsel per vecka tills den rekommenderade doseringen är uppnådd.

Pediatrisk population

Barn 6 år upp till 18 år med cystisk fibros:

20 mg /kg /dag fördelat på 2-3 doser, med en ytterligare ökning till 30 mg /kg /dag vid behov.

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg/kg kroppsvikt)	Filmdragerad tablett		
		Morgon	Middag	Kväll
20 – 29	17-25	½	--	½
30 – 39	19-25	½	½	½
40 – 49	20-25	½	½	1
50 – 59	21-25	½	1	1
60 – 69	22-25	1	1	1
70 – 79	22-25	1	1	1½
80 – 89	22-25	1	1½	1½
90 – 99	23-25	1½	1½	1½
100 – 109	23-25	1½	1½	2
>110		1½	2	2

Administreringssätt

Tabletterna kan delas, men delarna ska sväljas utan att tuggas eller krossas, med rikligt med vätska.

Tabletterna ska tas regelbundet.

Om den dagliga dosen skall intas vid ett tillfälle sker detta företrädesvis på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

Ursofalk skall inte användas till patienter med:

- 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
- överkänslighet mot gallsyror eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Pediatrik population

- misslyckad portoenterostomi eller utebliven återhämtning av bra gallflöde hos barn med gallgångsatresi.

4.4 Varningar och försiktighet

Ursofalk 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 PBC kommer även denna monitorering möjliggöra tidig upptäckt av potentiell leverdeterioration speciellt hos patienter med långt framskriden PBC.

Vid användning för upplösning av gallstenar:

För att kunna bedöma terapeutisk effekt och för att kunna upptäcka kalcifiering av gallstenar i god tid ska, beroende på storleken av stenarna, gallblåsan visualiseras (oral kolecystografi) med översiktliga bilder 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, försämrad kontraktilitet av gallblåsan eller frekventa episoder av biliär kolik, bör inte Ursofalk användas.

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

Vid användning för behandling av långt framskriden PBC:

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

Hos patienter med PBC 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 halv Ursofalk 500 mg filmdragerad tablett eller en Ursofalk 250 mg kapsel dagligen och därefter kan den dagliga dosen ökas gradvis till rekommenderad daglig dos, så som beskrivs i sektion 4.2.

Om diarré uppkommer måste dosen reduceras, och vid ihållande diarré skall behandlingen avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ursofalk ska inte ges samtidigt som kolestyramin, kolestipol eller antacida innehållande aluminiumhydroxid och/eller smektit (aluminiumoxid) eftersom dessa substanser binder UDCA 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 Ursofalk.

UDCA kan påverka absorptionen av ciklosporin i tarmen. Blodkoncentrationen av ciklosporin bör kontrolleras hos patienter som behandlas med detta läkemedel. En dosjustering kan vara nödvändig. Genom sin effekt på gallsyresekretionen är det teoretiskt möjligt att absorptionen av andra lipofila substanser påverkas.

I sällsynta fall kan Ursofalk minska absorptionen av ciprofloxacin.

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

UDCA 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 UDCA rekommenderas. En dosjustering av nitrendipin kan bli nödvändig. En interaktion med försämrad effekt för dapson har också rapporterats. Dessa observationer, tillsammans med in vitro data, skulle kunna indikera en induktionspotential hos UDCA på cytokrom P450 3A enzymer. Däremot har ingen induktion observerats i en väl designad interaktionsstudie med cytokrom P450 3A substratet budesonid.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av UDCA i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter under den tidiga fasen av graviditeten (se avsnitt 5.3). Ursofalk ska inte användas under graviditet om det inte är helt nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder ska endast behandlas om de använder preventivmedel: icke-hormonella preventivmedel eller P-piller med östrogen i låg dos rekommenderas. Hos patienter som tar Ursofalk 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 UDCA över i modersmjölk. Utsöndring av UDCA i bröstmjölk har inte studerats i djurförsök. Moderns behov av behandling med Ursofalk och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

UDCA har inga eller försumbara effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats i kliniska studier och vid behandling med Ursofalk 500 mg filmdragerade tabletter anges i nedanstående tabell enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>	Mjuk avföring eller diarré	Svår smärta i höger övre del av magen vid behandling av PBC	Illamående, kräkning
<i>Lever och gallvägar</i>		Kalcifiering av gallstenar, dekompenisering av hepatisk cirrhos ¹	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Urtikaria	Pruritus

¹Observerades under behandling av framskriden PBC och gick delvis tillbaka efter avbruten behandling.

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 vid överdosering osannolika eftersom absorptionen av UDCA minskar med ökad dos på grund av ökad utsöndring 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 UDCA (28–30 mg/kg/dag) under långa perioder (s.k. off-label förskrivning).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gallsyror, koleretika och lipotroper
ATC-kod: A05AA02 och A05B

UDCA ingår i human galla i låg koncentration.

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

Vid behandling av patienter med PBC har flera olika mekanismer påvisats. En ändring i gallsammansättningen med en minskning av toxiska, endogena, huvudsakligen lipofila, gallsyror och en ökning av UDCA 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. UDCA har också en direkt skyddande effekt på hepatocyter *in vitro*.

Pediatrisk population

Cystisk fibros

Över 10 års klinisk erfarenhet med UDCA-behandling hos pediatrika patienter som lider av hepatobiliär sjukdom associerad med cystisk fibros finns rapporterat. Det finns belägg för att behandling med UDCA kan minska gallgångsproliferation, stoppa progressionen av histologiska skador och till och med vända hepatobiliära förändringar om det ges i tidigt skede av hepatobiliär sjukdom associerad med cystisk fibros. Behandling med UDCA bör påbörjas så snart diagnosen hepatobiliär sjukdom associerad med cystisk fibros ställs i syfte att optimera behandlingseffekten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerad UDCA 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 glycin 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 UDCA 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 UDCA 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 UDCA-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 UDCA 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

Tablettkärna:

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Povidon K25

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal vattenfri kiseldioxid,

Krospovidon (typ A)

Talk

Tablett dragering:

Talk

Hypromellos

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister med genomskinlig, färglös PVC/PVDC film, sammansvetsad mot aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 50 och 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Tyskland

Tel: +49 (0) 761 1514-0

Fax: +49 (0) 761 1514 321

e-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42663

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-04-18/2018-04-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-29