

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ursofalk 50 mg/ml oral suspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 50 mg ursodeoxicholsyra (UDCA).

Hjälpämnen med känd effekt

Ursofalk suspension innehåller 7,5 mg bensoesyra, 50 mg propylenglykol och 11 mg natrium per dosbägare (5 ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

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 1 månad upp till 18 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Vid behandling av gallsten med UDCA förutsätts en fungerande gallblåsa.

För behandling av PBC:

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

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

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg/kg kroppsvikt)	Antal dosbägare Ursofalk suspension*			
		Dosering under de första tre månaderna			Dosering efter de första tre månaderna
		Morgon	Middag	Kväll	Kväll (1 gång dagligen)
40-47	13-16	½	1	1	2½
48-62	12-16	1	1	1	3
63-80	12-16	1	1	2	4
81-95	13-16	1	2	2	5
96-115	13-16	2	2	2	6
Över 115		2	2	3	7

*1 dosbägare (5 ml oral suspension) innehåller 250 mg UDCA.

Ursofalk suspension skall tas enligt ovanstående doseringschema. Det är viktigt att suspensionen tas regelbundet.

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

Hos patienter som behandlas för PBC, kan i ovanliga fall, de kliniska symtomen förvärras t.ex. ökad klåda. Om detta skulle inträffa, bör behandlingen fortsätta med reducerad dosering och därefter kan den dagliga dosen ökas veckovis tills den rekommenderade doseringen är uppnådd.

Pediatrisk population

Barn 1 månad 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.

I mycket sällsynta fall omfattas barn som har en kroppsvikt upp till 10 kg. I dessa fall bör en engångsspruta som tillhandahålls av apoteket användas.

I bipacksedeln ges följande information till patienten:

Enstaka doser för barn med en kroppsvikt upp till 10 kg ska ges med spruta då den medföljande dosbägaren inte är anpassad för volymer under 1,25 ml. Använd en 2 ml engångs spruta med gradering på 0,1 ml. OBS: engångssprutor ingår inte i förpackningen, utan tillhandahålls från apoteket.

Administrering med spruta:

1. Skaka flaskan väl.
2. Häll en liten mängd av suspensionen i den medföljande dosbägaren.
3. Sug upp lite mer än önskad volym i sprutan.
4. Håll sprutan med öppningen uppåt och knäpp med fingrarna mot sprutan för att avlägsna luftbubblor.
5. Kontrollera volymen i sprutan, justera vid behov.
6. Dosera försiktigt sprutans innehåll i barnets mun.

Lägg inte sprutan i flaskan. Häll inte tillbaka överblivet läkemedel från spruta eller dosbägare i flaskan.

Kroppsvikt upp till 10 kg: Dosering 20 mg UDCA/kg/dag
Dosering med engångsspruta

Kroppsvikt (kg)	Ursofalk oral suspension (ml)	
	Morgon	Kväll
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Kroppsvikt över 10 kg: Dosering 20–25 mg UDCA/kg/dag
Dosering med dosbägare

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos UDCA (mg/kg kroppsvikt)	Antal dosbägare med Ursofalk oral suspension**	
		Morgon	Kväll
11 – 12	21-23	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
13 – 15	21-24	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$
16 – 18	21-23	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$
19 – 21	21-23	$\frac{3}{4}$	1
22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	$1\frac{1}{4}$
27 – 29	22-23	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{4}$
30 – 32	21-23	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$
33 – 35	21-23	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$
36 – 38	21-23	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{3}{4}$
39 – 41	21-22	$1\frac{3}{4}$	$1\frac{3}{4}$
42 – 47	20-22	$1\frac{3}{4}$	2
48 – 56	20-23	$2\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{4}$
57 – 68	20-24	$2\frac{3}{4}$	$2\frac{3}{4}$
69 – 81	20-24	$3\frac{1}{4}$	$3\frac{1}{4}$
82 – 100	20-24	4	4
>100		$4\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{2}$

**** Omräkningstabell:**

	Oral suspension	UDCA
1 dosbägare	= 5 ml	= 250 mg
$\frac{3}{4}$ dosbägare	= 3,75 ml	= 187,5 mg
$\frac{1}{2}$ dosbägare	= 2,5 ml	= 125 mg
$\frac{1}{4}$ dosbägare	= 1,25 ml	= 62,5 mg

4.3 Kontraindikationer

Ursofalk suspension skall inte användas av 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.

Pediatrisk population

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

4.4 Varningar och försiktighet

Ursofalk suspension skall endast tas på läkares ordination.

Under de 3 första månaderna efter påbörjad behandling, skall leverfunktionstester, ASAT, ALAT samt γ -GT utföras av läkare 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 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, försämrad kontraktilitet av gallblåsan eller frekventa episoder av biliär kolik, bör inte Ursofalk suspension 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 avsnitt 4.5 och 4.6).

Vid användning för behandling av långt framskriden PBC:

I väldigt 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 avsnitt 4.2.

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

Detta läkemedel innehåller 7,5 mg bensoesyra per dosbägare (5 ml suspension). Bensoesyra kan öka risken för gulsot hos nyfödda.

Detta läkemedel innehåller 50 mg propylenglykol per dosbägare (5 ml suspension). Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Detta läkemedel innehåller 11 mg natrium per dosbägare (5 ml suspension), motsvarande 0,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer bör undvikas:

Ursofalk suspension 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 suspension.

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

I sällsynta fall kan Ursofalk suspension reducera 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 (arean 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 som till exempel klofibrat ökar 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 behandlas endast om de använder preventivmedel; icke-hormonella preventivmedel eller p-piller med östrogen i låg dos rekommenderas. Hos patienter som tar Ursofalk suspension 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. Utsöndringen 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 suspension 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 Överdosering

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

Ytterligare information om 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 gallan 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 återabsorptionen 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 dostoicitet, gentoicitet 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 människor.

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

Bensoesyra (konserveringsmedel E210), xylitol, natriumcykamat, glycerol, mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium, propylenglykol, natriumcitrat, citronsyra, natriumklorid, smakämne (citron), renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

Öppnad förpackning är hållbar 4 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska (typ III) med ett barnskyddande skruvlock i plast (PP/PE), ett PE-doseringshjälpmedel och en 5 ml dosbägare med fyra präglade måttstorlekar: 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml och 5 ml.

Förpackningsstorlekar

Flaska med 250 ml oral suspension

Flaska med 100 ml oral suspension

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Omskakas före användning. Tillslut förpackningen väl.

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

15579

9 **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**
2000-12-15 / 2005-01-27

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**
2024-11-29