

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ursogrix 250 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 250 mg ursodeoxicholsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Vit, hård gelatinkapsel som innehåller vitt eller nästan vitt pulver. Kapselstorlek 0, cirka 21,7 mm x 7,64 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Upplösning av kolesterolgallstenar i gallblåsan hos patienter
 - som har en eller flera röntgenotäta gallstenar, helst med en diameter som inte överstiger 2 cm, i en normalt fungerande gallblåsa
 - som vill avstå kirurgi eller för vilka kirurgiska ingrepp inte är lämpliga
 - som har övermättnad av kolesterol och detta har påvisats med kemiska test på galla som erhållits genom duodenumdränage.
 - Som understödjande behandling före och efter stötvågsbehandling (litotripsi).
- Primär biliär kolangit (PBC, även kallad primär biliär cirros).

Pediatrisk population

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Upplösning av gallstenar (utan eller med stötvågsbehandling)

Den rekommenderade dagliga dosen är 8–10 mg ursodeoxicholsyra/kg kroppsvikt, vilket motsvarar 2–4 kapslar.

Dosen ska tas i samband med en måltid enligt följande:

- daglig dos om 2 kapslar: båda kapslarna tas med mat på kvällen.
- daglig dos om 3 kapslar: 1 kapsel på morgonen och 2 kapslar på kvällen.
- daglig dos om 4 kapslar: 2 kapslar på morgonen och 2 kapslar på kvällen.

ELLER

tas som en daglig dos om 2–4 kapslar på kvällen innan läggdags.

Tiden det tar för en gallsten att lösas upp är från 6 månader till 2 år, beroende på gallstenens ursprungliga storlek. För tillräcklig uppföljning av behandlingseffekten är det nödvändigt att i början av behandlingen exakt ta reda på storleken på de existerande stenarna. Därefter krävs regelbunden uppföljning, t.ex. med 3–4 månaders mellanrum med röntgen- och/eller ultraljudsundersökningar.

Om stenarna inte har minskat i storlek efter 6 månaders behandling med ovan nämnda dosering, rekommenderas fastställning av det biliära litogena indexet genom duodenumdränage. Om indexet är > 1,0 är det osannolikt att gynnsamt resultat kan uppnås och därmed är det bättre att överväga andra behandlingsmetoder för gallstenar. Behandlingen måste fortsätta i 3–4 månader efter att man i en uppföljningsundersökning med ultraljud har konstaterat fullständig upplösning av gallstenar.

Utsättning av behandling

Avbrytande av behandling i 3–4 veckor leder till att övermättnad av galla uppstår på nytt och förlänger den totala behandlingstiden. Avbrytande av behandling efter upplösning av gallstenar kan leda till relaps.

Behandling av primär biliär kolangit (PBC)

Grad I–III

Den dagliga dosen anpassas till kroppsvikten och varierar mellan 12–16 mg ursodeoxicholsyra/kg kroppsvikt (3–7 kapslar).

Under de tre första månaderna efter påbörjad behandling ska detta läkemedel tas fördelat över dagen. Då levervärdena förbättrats kan hela dygnsdosen intas en gång dagligen på kvällen.

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg/kg kroppsvikt)	Kapslar			
		Dosering under de första 3 månaderna			Dosering efter de första 3 månaderna
		Morgon	Eftermiddag	Kväll	Kväll (en gång dagligen)
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
Över 110		2	2	3	7

Grad IV

Vid förhöjda bilirubinnivåer i serum (> 40 µg/l; konjugerad) ska endast hälften av den normala dosen (se dosering för grad I–III) ges i början (6–8 mg ursodeoxicholsyra/kg/dag, vilket ungefär motsvarar 2–3 kapslar).

Därefter ska leverfunktionen följas upp noggrant i flera veckor (en gång varannan vecka under 6 veckor). Om ingen försämring av leverfunktionen sker (AP, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubin) och klådan inte tilltar, kan dosen ökas ytterligare till den vanliga nivån. Leverfunktionen ska dock igen följas upp noggrant i flera veckor. Om det inte sker någon försämring av leverfunktionen under den här tiden heller, kan den normala dosen bibehållas över en längre tid.

Patienter med primär biliär kolangit (grad IV) utan förhöjda bilirubinnivåer i serum kan genast påbörja med normal startdos (se dosering för grad I–III).

Noggrann uppföljning av leverfunktionen enligt föregående beskrivning krävs även i dessa fall. Behandling av PBC ska utvärderas regelbundet utgående från leverparametrar (laboratorieundersökningar) och kliniska fynd. Användningen av detta läkemedel vid behandlingen av PBC kan fortsätta under obegränsad tid.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med cystisk fibros i åldern 6 till 18 år:
20 mg ursodeoxicholsyra/kg/dag uppdelat på 2–3 doser med upptrappning till 30 mg/kg/dag om nödvändigt.

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg/kg kroppsvikt)	Ursogrix 250 mg hårda kapslar		
		Morgon	Eftermiddag	Kväll
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

Administreringsätt

Oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela med vätska. Kapslarna ska tas regelbundet. För patienter som väger mindre än 47 kg eller patienter som inte kan svälja Ursogrix finns det andra läkemedelsformer med ursodeoxicholsyra tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

- 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 i gemensamma gallgångar eller gallblåsegångarna)
- frekventa episoder av gallkolik
- röntgentäta kalcifierade gallstenar
- nedsatt kontraktilitet i gallblåsan.

Pediatrisk population:

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

4.4 Varningar och försiktighet

Ursodeoxicholsyra ska endast användas under medicinskt överinseende.

Under de tre första månaderna efter påbörjad behandling, ska leverfunktionstester, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), ALP 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 försämring av leverfunktionen, 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 stenstorlek, gallblåsan visualiseras (oral kolecystografi) med översiktliga och ocklusionsbilder i stående och liggande ställning (ultraljudskontroll) 6–10 månader efter att behandlingen inletts.

Om inte gallblåsan kan visualiseras på röntgenbilder, vid fall av kalcifiering av gallstenar, försämrade kontraktilitet av gallblåsan eller frekventa episoder av gallkolik, ska användningen av detta läkemedel avbrytas.

Kvinnor som tar detta läkemedel för att lösa upp gallstenar ska använda effektiva icke-hormonella preventivmedel eftersom hormonella preventivmedel 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 levercirros. Denna var delvis reversibel efter att behandlingen avbrutits.

De kliniska symtomen hos patienter med PBC kan i sällsynta fall förvärras i början av behandlingen, t.ex. klåda kan tillta. Om detta inträffar kan dosen minskas till en kapsel om 250 mg dagligen och därefter kan den dagliga dosen gradvis ökas till rekommenderad dos, såsom beskrivs i avsnitt 4.2.

Om diarré inträffar måste dosen minskas och vid fall av ihållande diarré måste behandlingen avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Detta läkemedel kan påverka absorptionen av ciklosporin i tarmen. Hos patienter som får behandling med ciklosporin ska blodkoncentrationen av ciklosporin därför kontrolleras av läkare och ciklosporindosen anpassas vid behov.

Till följd av ursodeoxicholsyras effekt på gallsyresekretionen är det teoretiskt möjligt att absorptionen av andra lipofila substanser påverkas.

I sällsynta fall kan Ursogrix minska absorptionen av ciprofloxacin.

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

Detta läkemedel reducerar maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och totala exponeringen (area under kurvan, AUC) av kalciumantagonisten nitrendipin hos friska frivilliga. Noggrann uppföljning vid samtidig användning av nitrendipin och Ursogrix rekommenderas. En dosökning av nitrendipin kan vara nödvändig. En interaktion med försämrade terapeutisk effekt för dapson har också rapporterats. Dessa observationer, tillsammans med *in vitro*-data kan indikera en induktionspotential hos Ursogrix på cytokrom P-450 3A-enzymerna. Däremot har ingen induktion observerats i en väl designad interaktionsstudie med budesonid som är ett känt substrat för P-450 3A.

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 detta läkemedel som används för att lösa upp gallstenar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Ursogrix i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter under den tidiga fasen av graviditeten (se avsnitt 5.3). Detta läkemedel ska därför inte användas under graviditet om det inte är helt nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska behandlas med Ursogrix endast om de använder en säker preventivmetod; icke-hormonella eller orala preventivmedel med östrogen i låg dos rekommenderas. Hos patienter som tar detta läkemedel för upplösning av gallstenar ska dock effektiv icke-hormonell preventivmetod användas, eftersom orala hormonella preventivmedel kan öka biliär litiasis. Möjlig graviditet måste uteslutas innan behandling påbörjas.

Amning

Enligt några dokumenterade fall av ammande kvinnor är halten Ursogrix i bröstmjölken mycket låg och inga biverkningar förväntas hos ammade spädbarn.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på några effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga data på människa avseende effekter på fertilitet till följd av behandling med detta läkemedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ursogrix 250 mg hårda kapslar har ingen eller försumbar effekt 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); 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 högre övre del av buken vid behandling av PBC.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: kalcifiering av gallstenar, dekomensation av levercirros (vid behandling av långt framskriden PBC), vilket dock delvis har gått tillbaka efter avbrytande av 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 i högre grad med avföring.

Inga specifika åtgärder är nödvändiga och följderna av diarrén ska behandlas symtomatiskt med återställande av vätske- och elektrolytbalansen.

Ytterligare information om 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-labelanvändning).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gallterapi, gallsyror och derivat, ATC-kod: A05AA02

Gallsyror är den viktigaste komponenten av gallan och påverkar stimuleringen av gallproduktion. Gallsyror är också viktiga eftersom de håller kolesterol i upplöst form i gallan. Hos friska individer är förhållandet mellan kolesterol- och gallsyrekoncentrationen i galla sådant att kolesterol är i upplöst form största delen av dagen. Därmed bildas inga gallstenar (gallan är icke-litogen). Hos patienter med kolesterolstenar i gallblåsan har detta förhållande förändrats och gallan är övermättad med kolesterol (gallan är litogen). Efter en tid kan detta leda till utfällning av kolesterolkristaller och bildning av gallstenar. Detta läkemedel kan omvandla litogen galla till icke-litogen galla och även stegvis lösa upp kolesterolgallstenar.

Studier gällande effekten av detta läkemedel på kolestas hos patienter med nedsatt gallavflöde och på kliniska symtom hos patienter med biliär levercirros och cystisk fibros har visat en snabb minskning av kolestassymtom i blodet (uppmätt som ökade nivåer av alkaliskt fosfat (AP), gamma-GT och bilirubin) och klåda samt minskad trötthet hos de flesta patienter.

Pediatrisk population

Cystisk fibros

Lång klinisk erfarenhet, under mer än 10 år, finns tillgänglig gällande behandling av pediatriska patienter som lider av hepatobiliär sjukdom som följd av cystisk fibros (CFAHD). Det har påvisats att behandling med detta läkemedel kan minska gallgångsproliferation, avbryta progressionen av histologisk skada och till och med upphäva hepatobiliära förändringar om det ges i ett tidigt skede av CFAHD. Behandling med detta läkemedel ska påbörjas så fort som möjligt efter diagnostiserad CFAHD för att optimera behandlingens effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ungefär 60–80 % av oralt administrerat ursodeoxicholsyra absorberas snabbt genom passiv diffusion i jejunum och övre ileum och genom aktiv transport i terminal ileum.

Distribution

Efter absorption tas ursodeoxicholsyra upp i levern ("första passage-effekten" är avsevärd) där den blir konjugerad med glycin eller taurin och utsöndras sedan via gallvägarna. Endast en liten del av ursodeoxicholsyra hittas i den systemiska cirkulationen och denna utsöndras via njurarna.

Efter upprepade doser uppnår koncentrationen av ursodeoxicholsyra i galla steady state efter ungefär 3 veckor. Den totala ursodeoxicholsyrakoncentrationen överstiger dock aldrig cirka 60 % av den totala gallsyrekoncentrationen i galla, inte ens vid höga doser

Metabolism och eliminering

Ursodeoxicholsyra metaboliseras inte, med undantag för konjugation. En liten andel av oralt administrerad ursodeoxicholsyra genomgår dock bakteriell omvandling till 7-keto-litocholsyra eller litocholsyra efter det enterohepatiska kretsloppet. Samtidigt sker även bakteriell dekonjugation i duodenum.

Eftersom ursodeoxicholsyra, 7-keto-litocholsyra och litocholsyra är relativt dåligt vattenlösliga utsöndras en stor del via galla i avföring. Absorberad ursodeoxicholsyra rekonjugeras i levern. 80 % av litocholsyra som producerats i duodenum utsöndras i avföring, men resterande 20 % genomgår sulfatering efter absorption i levern till olösliga litocholylkonjugat som sedan utsöndras i galla och avföring. Absorberad 7-keto-litocholsyra reduceras till kenodeoxicholsyra i levern.

Litocholsyra kan orsaka kolestatisk leverskada om levern inte kan sulfatera litocholsyra. Även om vissa patienter har visats ha reducerad kapacitet för sulfatering av litocholsyra i levern, finns det för tillfället inga kliniska fynd som tyder på en koppling mellan kolestatisk leverskada och behandling med ursodeoxicholsyra.

Vid utsättning av behandling med ursodeoxicholsyra minskar ursodeoxicholsyrakoncentrationen i gallan efter en vecka snabbt till 5–10 % av steady state-koncentrationen.

Biologisk halveringstid för ursodeoxicholsyra är ungefär 3,5–5,8 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Akut toxicitet

Djurstudier avseende akut toxicitet har inte visat några toxiska skador.

Kronisk toxicitet

Subkroniska toxicitetsstudier med apor visade levertoxiska effekter i gruppen som behandlades med högre doser. Dessa effekter var både funktionella förändringar (såsom förändringar i leverenzymer) och morfologiska förändringar, såsom gallgångsproliferation, portal inflammation och hepatocellulär nekros. Dessa effekter berodde troligtvis på metaboliten lithocholsyra, som hos apor, till skillnad från människor, inte bryts ned. Klinisk erfarenhet bekräftar att de beskrivna hepatotoxiska effekterna saknar tydlig relevans hos människor.

Karcinogen och mutagen potential

Långtidsstudier med möss och råttor har inte påvisat någon karcinogen potential hos ursodeoxicholsyra. Gentoxikologiska tester *in vitro* och *in vivo* med ursodeoxicholsyra var negativa.

Reproduktionstoxicitet

I studier med råttor har svansmissbildningar förekommit vid höga doser (2 000 mg/kg) av ursodeoxicholsyra. Inga teratogena effekter har hittats hos kaniner, även om embryotoxiska effekter observerades från en dos om 100 mg/kg kroppsvikt. Detta läkemedel hade ingen effekt på fertilitet hos råttor och påverkade inte den peri- och postnatale utvecklingen hos avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse

Kiseldioxid (E 551)

Magnesiumstearat (E 470B)

Hård gelatinkapsel

Kapselhölje

Titandioxid (E 171)

Gelatin (E 441)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslarna är förpackade i PVC/aluminium-blister.

10 kapslar per blister. 5, 6 eller 10 blister (50, 60 eller 100 kapslar) är förpackade i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV1057, Lettland

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-post: grindeks@grindeks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57847

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-10-10/2021-12-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-08-25