

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ursosan 250 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg ursodeoksikoolihappoa (UDCA:ta) vaikuttavana aineena. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valkoinen kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sappirakon kolesterolisappikivien liuotukseen. Kolesterolisappikivet eivät saa näkyä varjoina röntgenkuvissa eikä niiden läpimitta saa olla yli 15 mm. Sappirakon on oltava toimintakykyinen sappikivistä huolimatta.

Sappirefluksigastritiin hoitoon.

Primaarin biliaarisen kolangiitin (PBC:n) oireenmukaiseen hoitoon, kun potilaalla ei ole dekompensoitua hepaattista kirroosia.

Pediatriiset potilaat

Kystiseen fibroosiin liittyvän hepatobiliaarisen sairauden hoitoon 6–18-vuotiaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Ursosan -lääkevalmisteen käyttöön ei liity ikään perustuvia rajoitteita. Ursosan sopii potilaille, joiden kehonpaino on vähintään 47 kg.

Seuraavassa taulukossa luetellaan lääkevalmisteen vuorokausiannokset eri käyttöaiheita varten.

Kolesterolisappikivien liuotus

Noin 10 mg ursodeoksikoolihappoa per painokilo seuraavasti:

enintään 60 kg	2 kovaa kapselia
61–80 kg	3 kovaa kapselia
81–100 kg	4 kovaa kapselia
yli 100 kg	5 kovaa kapselia

Kapselit otetaan illalla ennen nukkumaanmenoa nesteen kanssa. Niitä ei saa pureskella.

Kapselit on otettava säännöllisesti.

Sappikivien liuotukseen kuluva aika määräytyy niiden koon ja koostumuksen mukaan, ja yleensä se on noin 6–24 kuukautta. Jos sappikivet eivät pienene lainkaan 12 kuukaudessa, hoitoa ei saa jatkaa.

Hoidon etenemistä on seurattava ultraääni- tai röntgenkuvauksella kuuden (6) kuukauden välein.

Seurantatutkimuksissa on tarkistettava myös, näkyykö sappikivissä hoidon aikana kehittyneitä kalkkiutumista. Jos kalkkiutumista löytyy, hoito on lopetettava.

Sappirefluksigastritiin hoito

Annos on yksi Ursosan -kapseli kerran vuorokaudessa illalla ennen nukkumaanmenoa. Kapseli otetaan nesteen kanssa pureskelematta.

Sappirefluksigastritiin hoitoon Ursosan -lääkevalmistetta käytetään yleensä 10–14 päivän ajan. Hoidon kesto määräytyy periaatteessa sairauden kulun mukaan. Hoitava lääkäri päättää hoidon yksityiskohdat hoidon aikana.

Primaarin biliaarisen kolangiitin (PBC:n) oireenmukainen hoito

Vuorokausiannos on 3–7 kapselia potilaan kehonpainon mukaan (14 ±2 mg ursodeoksikoolihappoa per painokilo).

Ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana Ursosan -vuorokausiannos jaetaan eriin, jotka otetaan vuorokauden mittaan. Kun maksa-arvot paranevat, vuorokausiannos voidaan ottaa kerran vuorokaudessa yhtenä iltana-annoksena.

Paino (kg)	Ursosan 250 mg kapseli, kova			
	ensimmäiset 3 kk			tämän jälkeen
	aamulla	keskipäivällä	illalla	illalla (1 × vuorokaudessa)
47–62	1	1	1	3
63–78	1	1	2	4
79–93	1	2	2	5
94–109	2	2	2	6
yli 110	2	2	3	7

Kapselit otetaan nesteen kanssa, eikä niitä saa pureskella. On tärkeää varmistaa, että lääkevalmiste otetaan säännöllisesti.

PBC:n hoidossa Ursosan -lääkevalmisteen käyttöä voidaan jatkaa rajoituksetta.

Hoidon alussa PBC-potilaiden kliiniset oireet voivat pahentua, esimerkiksi kutina voi muuttua voimakkaammaksi. Tällöin hoitoa jatketaan yhden (1) Ursosan -kapselin vuorokausiannoksella, jota suurennetaan vähitellen (lisäämällä vuorokausiannokseen yksi kapseli viikossa), kunnes alun perin suunniteltu vuorokausiannos saavutetaan.

Pediatriset potilaat

6–18-vuotiaat kystistä fibroosia sairastavat lapset/nuoret

Vuorokausiannos on 20 mg/painokilo jaettuna 2–3 osaan. Sitä voidaan tarvittaessa suurentaa 30 mg:aan/painokilo vuorokaudessa.

Paino (kg)	Ursosan 250 mg kapseli, kova		
	aamulla	keskipäivällä	illalla
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
yli 110	3	4	4

Niille potilaille, jotka eivät kykene nielemään Ursosan, on saatavana muita ursodeoksikoliyhappoa sisältäviä lääkevalmisteita (suspensio).

4.3 Vasta-aiheet

Ursosan -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on

- sappirakon ja sappiteiden akuutti tulehdus
- sappiteiden tukkeuma (sapenjohtimen tai sappirakon tiehyeen tukkeuma)
- usein esiintyviä sappikoliikkeja
- röntgenpositiivisia kalkkiutuneita sappikiviä
- sappirakon supistumishäiriöitä
- yliherkkyys sappihapoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden hoidossa vasta-aiheita ovat epäonnistunut portoenterostomia tai heikko sappivirtaus sappiteatresiaa sairastavilla lapsilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ursosan -lääkevalmistetta on käytettävä lääkärin valvonnassa.

Maksatoiminnan arvot ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) ja GGT on tarkistettava neljän viikon välein kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Näin voidaan todeta, esiintyykö PBC-potilailla hoitovastetta, minkä lisäksi seurannan avulla voidaan tunnistaa varhaisessa vaiheessa potilaat, joiden maksan toiminta saattaa olla heikentynyt. Tästä on hyötyä erityisesti pitkälle edennyttä primaaria biliaarista kolangiittia sairastavien potilaiden kohdalla.

Kolesterolisappikivien liuotus

Sappirakko on kuvattava (peroraalinen kolekystografia) käyttämällä yleis- ja okklusionäkymiä sekä seisoma- että selinmakuuasennossa (ultraäänivalvonnassa) 6–10 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen, jotta hoidon edistymistä voitaisiin arvioida ja sappikivien mahdollinen kalkkiutuminen tunnistaa hyvissä ajoin (sappikivien koon mukaan).

Ursosan -lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaan sappirakkoa ei näy röntgenkuvassa, sappikivet ovat kalkkiutuneet, sappirakossa on supistumishäiriöitä tai potilaalla on usein sappikoliikkia.

Ursosan -lääkevalmistetta sappikivien liuotukseen saavien naispotilaiden on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää, sillä hormonaaliset ehkäisyvalmisteet saattavat lisätä sappikivitaudin esiintymistä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Pitkälle edenneen primaarin biliaarisen kolangiitin hoito

Hyvin harvoissa tapauksissa on todettu maksakirroosin dekompensoitua, joka palautui osittain hoidon keskeytyksen jälkeen.

PBC-potilailla kliiniset oireet voivat harvoissa tapauksissa pahentua hoidon alussa, esimerkiksi kutina voi lisääntyä. Tällöin Ursosan -annos on pienennettävä yhteen 250 mg:n kapseliin vuorokaudessa, minkä jälkeen annosta lisätään jälleen vähitellen kohdan 4.2. ohjeiden mukaan.

Jos potilaalla esiintyy ripulia, annosta on pienennettävä. Jos ripuli jatkuu pitkään, hoito on keskeytettävä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ursosan -lääkevalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti kolestyramiinin, kolestipolin tai alumiinihydroksidia ja/tai smektiittia (alumiinioksidia) sisältävien antasidien kanssa, sillä nämä valmisteet sitovat ursodeoksikoolihappoa suolistossa ja estävät siten sen absorptiota ja tehoa. Jos

potilaan on käytettävä näitä vaikuttavia aineita sisältävää lääkevalmistetta Ursosan-lääkevalmisteen kanssa, pitää lääkkeiden oton välillä olla vähintään kahden tunnin tauko.

Ursosan voi vaikuttaa siklosporiinin absorptioon suolistossa. Jos potilas käyttää siklosporiinia, pitää siklosporiinin pitoisuutta veressä seurata ja tarvittaessa muuttaa siklosporiinin annosta.

Yksittäisissä tapauksissa Ursosan saattaa heikentää siprofloksasiinin absorptiota.

Kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ursodeoksikoolihapon (UDCA:n) (500 mg/vuorokausi) ja rosuvastatiinin (20 mg/vuorokausi) samanaikainen käyttö suurensi hieman plasman rosuvastatiinipitoisuuksia. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys sinänsä ja muiden statiinien suhteen ei ole tiedossa.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu vähentävän kalsiumkanavansalpaaja nitrendipiinin maksimipitoisuutta (C_{max}) ja AUC-arvoa terveillä vapaaehtoisilla. Siksi huolellinen seuranta nitrendipiinin ja ursodeoksikoolihapon samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa, ja nitrendipiiniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen. Lisäksi on raportoitu, että dapsonin hoitovaikutus on heikentynyt.

Nämä tulokset ja *in vitro* -löydökset saattavat viitata siihen, että ursodeoksikoolihappo voi kyetä indusoimaan sytokromi P450 3A -entsyymejä. Induktiota ei kuitenkaan todettu hyvin suunnitellussa interaktiotutkimuksessa budesonidin, joka on tunnettu sytokromi P450 3A:n substraatti, kanssa.

Estrogeenihormonit ja veren kolesterolitasa vähentävät aineet, kuten klofibraatti, lisäävät maksan kolesterolieritystä ja saattavat siten edistää sappikivitaudin kehittymistä, mikä heikentää sappikivien liotukseen käytettävän ursodeoksikoolihapon vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ursodeoksikoolihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta gestation varhaisvaiheessa (ks. kohta 5.3). Ursosan -lääkevalmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Lääkevalmistetta voidaan antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille vain, jos he käyttävät luotettavaa ehkäisymenetelmää. Suositeltavia menetelmiä ovat ei-hormonaaliset tai vähäestrogeniset oraaliset valmisteet. Kun Ursosan -lääkevalmistetta käytetään sappikivien liotukseen, potilaan on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, sillä hormonaaliset oraaliset ehkäisyvalmisteet saattavat lisätä sappikivitaudin esiintymistä.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoidon aloitusta.

Imetys

Muutamien dokumentoitujen tapausten perusteella tiedetään, että ursodeoksikoolihapon pitoisuudet rintamaidossa ovat erittäin vähäisiä, eivätkä ne todennäköisesti aiheuta haittavaikutuksia rintaruokituille lapsille.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ursodeoksikoolihapon ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Käytettävissä ei ole tietoja ursodeoksikoolihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ursodeoksikoolihapolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintyvyytietoihin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Ruuansulatuselimistö

Kliinisissä tutkimuksissa vaalea uloste ja ripuli ursodeoksikoolihapon käytön aikana olivat hyvin yleisiä.

Hyvin harvoissa tapauksissa PBC-potilailla esiintyi vaikeaa kipua vatsan oikeassa yläsegmentissä hoidon aikana.

Maksa ja sappi

Ursodeoksikoolihappohoidon aikana sappikivet voivat kalkkiutua hyvin harvoissa tapauksissa. Kun lääkevalmistetta käytetään pitkälle edenneen primaarin biliaarisen kolangiitin hoitoon, hyvin harvoissa tapauksissa on todettu maksakirroosin dekompensoitua, joka palautui osittain hoidon keskeytyksen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvoin potilaalla voi esiintyä urtikariaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä ripulia. Yleensä muut yliannostuksen oireet ovat epätodennäköisiä, sillä ursodeoksikoolihapon absorptio vähenee annoksen kasvaessa, jolloin suurempi määrä lääkevalmistetta erittyy ulosteen mukana.

Erityisiä vastatoimenpiteitä ei tarvita. Ripulin seurauksia on hoidettava oireenmukaisesti turvaten riittävä nesteiden saanti ja elektrolyyttitasapaino.

Lisätietoja erityisryhmistä

Primaarista sklerosoivaa sappitulehdusta (PSC:tä) sairastavien potilaiden kohdalla pitkäaikaiseen suurten UDCA-annosten (28–30 mg/painokilo/vuorokausi) (myyntiluvasta poikkeava käyttö) käyttöön liittyi useammin vakavia haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet; sappihappolääkkeet, ATC-koodi: A05AA02

Ihmisen sapessa esiintyy luonnollisesti pieniä määriä ursodeoksikoolihappoa.

Suun kautta otettuna ursodeoksikoolihappo vähentää sappirakon kolesterolisaturaatiota estämällä kolesterolin resorption suolistossa ja vähentää kolesterolin erittymistä sappeen. Kolesterolisappikivien asteittaisen hajoamisen saa todennäköisesti aikaan kolesterolin dispersio ja nestekiteiden muodostuminen.

Nykyisen tietämyksen mukaan ursodeoksikoolihapon vaikutus maksaan ja kolestaattisiin sairauksiin perustuu lipofiilisten detergenttityyppisten, toksisten sappihappojen suhteelliseen vaihtumiseen hydrofiiliseksi sytoprotektiiviseksi, ei-toksiseksi ursodeoksikoolihapoksi, maksasolujen erittymiskyvyn tehostumiseen ja immuuniregulaatiivisiin prosesseihin.

Pediatriset potilaat

Kystinen fibroosi

Kliinisissä raporteissa on tietoja pitkäaikaisesta UDCA-hoidosta (10 vuotta ja yli) lapsilla, jotka sairastavat hepatobiliaarisiin sairauksiin liittyvää kystistä fibroosia (CFAHD). Käytännössä oleva näytön mukaan UDCA-hoito voi vähentää sapenjohtimen proliferaatiota, pysäyttää histologisten vaurioiden etenemisen ja jopa palauttaa hepatobiliaarisia muutoksia, jos sitä käytetään CFAHD-sairauden varhaisessa vaiheessa. UDCA-hoito on aloitettava heti, kun CFAHD diagnosoidaan, jotta hoito olisi mahdollisimman tehokasta.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettu ursodeoksikoolihappo imeytyy nopeasti jejunumissa ja ileumin yläosassa passiivisesti sekä ileumin loppuosassa aktiivisen kuljetuksen kautta. Resorptioaste on yleensä 60–80 %. Resorption yhteydessä sappihappo konjugoituu lähes täydellisesti maksan glysiini- ja tauriiniaminohappojen kanssa ja erittyy sitten sappeen. Ensikierron puhdistuma maksassa on noin 60 %.

Hydrofiilinen ursodeoksikoolihappo kerääntyy sappeen vuorokausiannoksen sekä potilaan perussairauden ja maksan tilan mukaan, ja samanaikaisesti muut, lipofiiliset sappihapot vähenevät suhteellisesti.

Suolistossa bakteerit hajottavat osittain ursodeoksikoolihapon 7-keto-litokoolihapoksi ja litokoolihapoksi. Litokoolihappo on maksatoksisista ja aiheuttaa maksassa parenkymaalisia vaurioita useilla eläinlajeilla, mutta ihmisillä se imeytyy vain erittäin vähän. Maksa sulfatoi ja siten myös detoksikoi tämän fraktion, minkä jälkeen se erittyy jälleen sappeen ja sitten ulosteeseen.

Ursodeoksikoolihapon biologinen puoliintumisaika on noin 3,5–5,8 päivää.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Akuuttia toksisuutta koskevissa eläintutkimuksissa ei löydetty toksisia vaurioita.

Krooninen toksisuus

Apinoille tehdyissä subkroonisissa toksisuustutkimuksissa todettiin hepatotoksisia vaikutuksia suurina annoksina saaneissa ryhmissä. Tällaisia vaikutuksia olivat toiminnalliset muutokset (esim. muutoksia maksaentsyymeissä) ja morfologiset muutokset, kuten sapenjohtimen proliferaatio, portaaliset tulehduspesäkkeet ja hepatosellulaarinen nekroosi. Näiden toksisten vaikutusten aiheuttaja on todennäköisesti litokoolihappo, ursodeoksikoolihapon metaboliitti, joka ei detoksikoidu apinoilla, vaikka ihmisillä se detoksikoituu.

Kliininen kokemus vahvistaa, että edellä kuvatuilla hepatotoksilla vaikutuksilla ei ole ilmeistä merkitystä ihmisille.

Karsinogeeninen ja mutageeninen potentiaali

Hiirille ja rotille tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei todettu näyttöä siitä, että ursodeoksikoolihapolla olisi karsinogeenista potentiaalia.

Ursodeoksikoolihapon toksikologisten *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Lisääntymistoksisuus

Rottatutkimuksissa esiintyi hännän aplasiaa, kun ursodeoksikoolihappoannos oli 2 000 mg per painokilo. Kaneilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta joitakin alkiotoksisia vaikutuksia esiintyi (lähtien annoksesta 100 mg per painokilo). Ursodeoksikoolihapolla ei ollut vaikutusta rottien hedelmällisyyteen eikä jälkeläisten peri-/postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Maissitärkkelys
- Maissitärkkelys, esigelatinoitu
- Vedetön kolloidinen piidioksidi
- Magnesiumstearaatti
- Liivateitaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC- ja alumiiniläpipainopakkaus, pahvikotelo.
Pakkauskoko: 10, 30, 50, 60, 90 tai 100 kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30591

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ

13.05.2019