

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ursochol 250 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 250 mg ursodeoksikoolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

250 mg: Valkoinen kapseli, noin 8 x 22 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Krooniset kolestaattiset maksasairaudet, kuten primaari biliaarinen kirroosi, primaari sklerosoiva kolangiitti tai krooninen aktiivinen hepatiitti.

Sappikivien liuotushoito sappikivitaudissa, kun useat pienet röntgennegatiiviset kivet täyttävät alle puolet sappirakosta tai kun yksittäisen röntgennegatiivisen sappikiven läpimitta on alle 20 mm. Sappikivien liuotushoito tulee kyseeseen erityisesti silloin, kun potilas kieltäytyy sappikivien leikkaushoidosta tai kun leikkaukseen liittyvät riskit ovat suuret.

#### *Pediatriset potilaat*

Maksan tai sapen sairaus (hepatobiliaarinen sairaus), johon liittyy kystistä fibroosia, 6–18-vuotiailla lapsilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Krooniset kolestaattiset maksasairaudet:* 10–15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa useita vuosia.

*Sappikivien liuotushoito:* 8–10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen, joista toinen on otettava myöhään illalla. Jos laskettua vuorokausiannosta ei voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan, on suurempi annos otettava illalla. Liuotushoidon tehoa on syytä seurata sappiröntgen- tai ultraäänitutkimuksella kuuden kuukauden välein.

Sappikivien täydellinen liukeneminen saattaa vaatia jopa kahden vuoden hoitoajan. Kivien liuetta täysin Ursochol -hoitoa on syytä jatkaa vielä 3–4 kuukautta kivien uusiutumisen estämiseksi.

#### *Pediatriset potilaat*

*6–18-vuotiaat lapset, joilla kystinen fibroosi*

20 mg/kg päivässä jaettuna 2–3 annokseen, tarvittaessa annosnosto 30 mg/kg päivässä.

#### Antotapa

Kapselit tulee ottaa nesteen kanssa säännöllisesti.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sappihapoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Ekstrahepaattinen kolestaasi
- Munuaisten vajaatoiminta

- Maksakirroosin terminaalivaihe (primaarin biliaarisen kirroosin neljäs vaihe)
- Aktiivinen ulkustauti
- Uusiutuva sappikoliikki
- Akuutti sappirakon tai -teiden tulehdus

Sappikivien liuotushoitoon ei tule ryhtyä, jos potilaalla on sappitiehyen tukos tai ahtaus tai huonosti toimiva sappirakko, johon ei sappiröntgentutkimuksessa saada menemään riittävästi röntgenvarjoainetta. Liuotushoidon vasta-aihe on myös yksittäisen sappikiven suuri koko (läpimitta yli 20 mm). Liuotushoito ei myöskään tule kyseeseen, jos sappikivet ovat röntgenpositiivisia tai mahdollisia pigmenttikiviä.

#### *Pediatriset potilaat*

Epäonnistunut portoenterostomialeikkaus tai huono sappinesteen palautuminen lapsilla, joilla on sappitieatresia.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Maksan toimintakokeita (S-ASAT, S-ALAT, S-GT) pitää seurata neljän viikon välein ensimmäisten kolmen kuukauden aikana hoidon aloituksesta, ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein. Näin voidaan paitsi tunnistaa potilaat, jotka saavat tai eivät saa vastetta hoidolle, myös havaita varhaisessa vaiheessa mahdollinen maksan toiminnan heikkeneminen, etenkin pitkälle edennyttä primaaria biliaarista kirroosia sairastavilta potilailta.

*Kolesterolia sisältävien sappikivien liuotus:* Sappirakko pitää kuvata (oraalinen kolekystografia) yleis- ja okklusiokuvien (ultraäänikontrolli) saamiseksi seisten ja makuulla 6–10 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Näin pystytään arvioimaan hoidon tehoa sekä havaitsemaan ajoissa sappikivien mahdollinen kalkkiutuminen.

Kun sappikivet liuotushoidon aikana pienenevät, ne saattavat lähteä liikkeelle ja aiheuttaa sappiteiden obstruktio- ja tulehdustiloja.

Ursodeoksikoolihappoa ei pidä käyttää, jos sappirakko ei näy röntgenkuvissa, sappikivet ovat kalkkiutuneet, sappirakon supistuminen on häiriintynyt tai sappikoliikki on toistuva.

Ellei sappikiviä liuottavaa vaikutusta ilmene vuoden kuluessa, hoidon jatkaminen on todennäköisesti tuloksetonta.

Ursodeoksikoolihappoa sappikivien liuotukseen käyttävien naisten pitää käyttää ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää, koska hormonaaliset ehkäisyvalmisteet voivat lisätä sappikivien muodostumista.

*Pitkälle edennyt primaari biliaarinen kirroosi:* Hyvin harvoissa tapauksissa on havaittu maksakirroosin pahenemista ursodeoksikoolihappohoidon aikana. Kirroosi parani osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

Primaarista biliaarista kirroosia sairastavien potilaiden kliiniset oireet, kuten kutina, saattavat harvoissa tapauksissa pahentua hoidon alussa. Jos näin tapahtuu, Ursochol -valmisteen annosta pitää ensin pienentää 250 mg:aan vuorokaudessa ja sitten suurentaa asteittain, kuten kohdassa 4.2 on neuvottu.

Jos potilaalle ilmaantuu ripulia, ursodeoksikoolihappohoidon annosta pitää pienentää. Jos ripuli jatkuu pitkään, pitää ursodeoksikoolihappohoito lopettaa.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kolestipolia, kolestyramiinia, alumiinihydroksidia tai -oksidia sisältäviä antasideja, muita alumiinia tai magnesiumia sisältäviä lääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka sitovat sappihappoja suolistossa, ei pidä antaa samanaikaisesti Ursochol -kapseleiden kanssa, koska ne saattavat estää lääkkeen imeytymistä.

Jos tällaisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti yhdessä Ursochol -kapseleiden kanssa, pitää lääkkeiden oton välillä pitää vähintään kahden tunnin tauko.

Ursochol voi vaikuttaa siklosporiinin imeytymiseen suolistosta. Jos potilas käyttää siklosporiinia, pitää siklosporiinin pitoisuutta seerumissa seurata ja tarvittaessa muuttaa siklosporiinin annosta.

Yksittäistapauksissa Ursochol voi vähentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu pienentävän terveillä vapaaehtoisilla nitrendipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) maksimipitoisuutta plasmassa ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvoa. Ursodeoksikoolihappoa ja nitrendipiiniä samanaikaisesti käyttävien potilaiden hoidon tulosta on hyvä seurata tarkasti. Nitrendipiinin annosta voi joutua suurentamaan. Yhteisvaikutus, joka pienentää dapsonin terapeuttista tehoa, on myös raportoitu. Edellä mainitut havainnot yhdessä in vitro - tutkimusten tulosten kanssa voivat olla merkki siitä, että ursodeoksikoolihappo indusoi sytokromi P450 3A -entsyymejä. Induktiota ei kuitenkaan todettu hyvin suunnitellussa interaktiotutkimuksessa budesonidin, joka on tunnettu sytokromi P450 3A:n substraatti, kanssa.

Estrogeenihormonit ja veren kolesteroli pitoisuutta alentavat lääkkeet, kuten klofibraatti, lisäävät kolesterolin eritystä sappeen ja voivat sen vuoksi lisätä sappikivien muodostusta. Tämä vaikutus on päinvastainen ursodeoksikoolihapon sappikiviä luottavalle vaikutukselle.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ursodeoksikoolihapon (500 mg/vrk) ja rosuvastatiinin (20 mg/vrk) samanaikainen käyttö suurensi hieman plasman rosuvastatiinipitoisuuksia. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys, myös suhteessa muihin statiineihin, ei ole tiedossa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ursodeoksikoolihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on vain vähän tietoa, etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta, kun altistus on tapahtunut tiineyden alkuvaiheessa (ks. kohta 5.3). Ursochol -kapseleita ei tule käyttää raskauden aikana, paitsi jos saavutettu hyöty katsotaan mahdollisia riskejä suuremmaksi. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä (ei-hormonaaliset ehkäisy menetelmät tai pieniannoksiset estrogeenivalmisteet ovat suositeltavia), jos he käyttävät Ursochol -kapseleita.

Jos Ursochol-valmistetta käytetään sappikiven liuotushoidossa, pitää käyttää ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää, koska hormonaaliset ehkäisytabletit voivat lisätä sappikivien muodostumista. Raskaus pitää sulkea pois ennen Ursochol -hoidon aloitusta.

##### Imetys

Muutaman tapauksen perusteella ursodeoksikoolihappopitoisuudet äidinmaidossa ovat hyvin pienet ja haitallisten vaikutusten todennäköisyys imetettävälle vauvoille on sen vuoksi pieni. Ursochol -kapseleita ei tule käyttää imetyksen aikana, paitsi jos saavutettu hyöty katsotaan mahdollisia riskejä suuremmaksi.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoittaneet ursodeoksikoolihapolla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ihmisten osalta ei ole tietoa ursodeoksikoolihappohoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ursodeoksikoolihapolla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä puolesta seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Hyvin harvinainen / tuntematon ( $< 1/10\ 000$  / koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

### *Ruoansulatuselimistö:*

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt yleisesti vaaleita ulosteita ja ripulia ursodeoksikoolihappohoidon aikana. Voimakasta oikeanpuoleista ylävatsakipua on esiintynyt hyvin harvoin hoidettaessa primaarista biliaarista kirroosia.

### *Maksa ja sappi:*

Lievää korjautuvaa aminotransferaasien lisääntymistä on ilmennyt 0–2 % :lla hoidetuista potilaista. Sappikivien kalkkiutumista voi ilmetä hyvin harvoin. Pitkälle edennyttä primaarista biliaarista kirroosia hoidettaessa on hyvin harvoissa tapauksissa havaittu maksakirroosin pahenemista ursodeoksikoolihappohoidon aikana, mutta tilanne korjautui osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

### *Iho ja ihonalainen kudokset:*

Hyvin harvoin voi esiintyä urtikariaa.

## **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voi ilmetä ripulia. Yleensä muita yliannostusoireita ei tule, koska ursodeoksikoolihappoa imeytyy sitä vähemmän, mitä suurempia annoksia on otettu, ja vastaavasti suurempia määriä poistuu ulosteiden mukana elimistöstä.

Erietyiset hoitotoimet eivät ole tarpeellisia. Ripuli tulee hoitaa oireenmukaisesti ja turvaten riittävä nesteiden saanti ja elektrolyyttitasapaino.

### *Lisätietoa erityisryhmästä:*

Kun primaarista sklerosoivaa kolangiittia sairastavia potilaita on hoidettu pitkään suurilla ursodeoksikoolihappoannoksilla (28–30 mg/kg/vrk), hoitoon on liittynyt vakavien haittatapahtumien ilmaantumisen lisääntymistä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sappihapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A05AA02

Ursodeoksikoolihappo on fysiologinen sappihappo, jota on normaalisti pieniä määriä ihmisen sapessa (1–5 mol-% sappihapoista).

Ursodeoksikoolihappo vähentää ja syrjäyttää sapessa endogeenisiä sappihappoja, jotka hydrofobisina aineina vaurioittavat maksasoluja kolestaattisten sairauksien yhteydessä.

Ursodeoksikoolihappo on hydrofiilinen, joten sillä ei ole vastaavaa maksatoksisuutta. On viitteitä myös siitä, että ursodeoksikoolihappo vähentäisi sytotoksisten T-solujen aiheuttamia kudosaivourioita primaarissa biliaarisessa kirroosissa. Ursodeoksikoolihappo korjaa suurentuneita maksaentsyymiarvoja kaikissa intrahepaattisissa kolestaasitiloissa ja vaikuttaa edullisesti myös bilirubiinipitoisuuteen ja maksan histologiseen kuvaan. Keltaisuuden ja kutinan vähetessä potilaan subjektiivinen vointi paranee.

Ursodeoksikoolihappo liuottaa kolesterolikiviä, joita suurin osa (yli 90 %) suomalaisilla todetuista sappikivistä on. Ursodeoksikoolihapolla ei ole liuottavaa vaikutusta pigmenttikiviin eikä kalkkiutuneisiin sappikiviin.

Sapen kolesteroli pysyy normaalisti liukoisena sappihappojen ja fosfolipidien vaikutuksesta. Niin sanotussa litogeenisessä sapessa kolesteroli on ylikyllästeistä suhteessa sappihappojen ja fosfolipidien määrään, mikä altistaa kolesterolikivien muodostumiselle. Ursodeoksikoolihappo vähentää maksan kolesterolisynteesiä ja kolesterolin erittymistä sappeen. Kolesterolin suhteen ylikyllästeinen sappi muuttuu näin alikyllästeiseksi ja kykenee liuottamaan sappirakkoon muodostuneita kolesterolikiviä.

#### *Pediatriset potilaat*

##### *Kystinen fibroosi*

Kliinisistä tutkimuksista on saatu pitkäaikaista kokemusta ursodeoksikoolihappohoidosta pediatriassa potilailla, joilla on hepatobiliaarisiin sairauksiin liittyvä kystinen fibroosi (CFAHD). On näyttöä siitä, että ursodeoksikoolihappo voi vähentää sappitiehyiden määrää, pysäyttää histologisen vahingon etenemisen ja jopa peruuttaa hepatobiliaariset muutokset, jos sitä annetaan CFAHD:n varhaisessa vaiheessa. Ursodeoksikoolihappohoito tulisi aloittaa niin pian kuin CFAHD:n diagnoosi on tehty hoidon vaikutuksen optimoimiseksi.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Ursodeoksikoolihappo vaikuttaa suolessa, maksassa ja sapen enterohepaattisessa kierrossa. Normaalisti ursodeoksikoolihappo poistuu elimistöstä pääosin ulosteeseen litokoolihapoksi metaboloituneena. Vain pieniä määriä erittyy munuaisten kautta. Hoidon aikana ursodeoksikoolihapon osuus sappinesteen sappihapoista suurenee noin 40 %:iin. Noin 90 % suun kautta annetusta ursodeoksikoolihaposta imeytyy pääosin ohutsuolen loppuosassa.

Noin 50 % imeytyneestä ursodeoksikoolihaposta siirtyy ensikierron aineenvaihdunnassa maksaan, jossa aine konjugoituu glysiiniin tai tauriiniin ja erittyy sappeen. Suolistobakteerien vaikutuksesta ursodeoksikoolihappo irtoaa konjugaateistaan, jolloin osa siitä imeytyy uudelleen enterohepaattiseen kiertoon. Bakteerit hajottavat osan ursodeoksikoolihaposta litokoolihapoksi, joka erittyy ulosteen mukana sellaisenaan tai uudelleen imeytymisen jälkeen sulfatoiduttuaan maksassa.

Kroonisten kolestaasitilojen yhteydessä sairas maksa ei kykene uuttamaan sappihappoja verenkierrosta yhtä tehokkaasti kuin normaali maksa ja erittämään niitä sappeen. Tällöin suurempi osa endogeenisistä ja eksogeenisistä sappihapoista poistuu munuaisten kautta.

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu, että yksittäisillä tai toistetuilla annoksilla olisi toksisia, genotoksisia tai karsonogeenisiä vaikutuksia ihmisiin. Apinoilla havaitut hepatotoksiset vaikutukset suurilla ursodeoksikoolihappo-annoksilla johtuivat suurella todennäköisyydellä litokoolihappo-metaboliitista, joka apinoilla, toisin kuin ihmisillä, ei poistu elimistöstä (ks. kohta 5.2). Kliiniset

käyttökokemukset ovat osoittaneet, että ihmisillä ei ole näitä hepatotoksisia vaikutuksia käytettäessä ursodeoksikoolihappoa sen hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset ovat osoittaneet, ursodeoksikoolihappo vaikuttaa jänisten alkioihin annoksella 100 mg/kg ja sillä on teratogeenisiä vaikutuksia rottiin annoksella 2 000 mg/kg. Rottien fertiiliteettiin ja peri-/postnataalinen kehitykseen tällä ei ole ollut vaikutusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

*Kapselin kuori:*  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

25, 50, 75 tai 100 kapselia läpipainopakkauksessa (PVC/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Tanska  
info@orifarm.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33660

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.06.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.05.2018