

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dozurso 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg ursodeoksikoolihappoa.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Valkoinen, pyöreä (läpimitta 11 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Primaarisen biliaarisen kirroosin (PBC) hoito aikuispotilailla, joilla ei ole dekompensoitunutta kirroosia.
- Röntgennegatiivisten kolesterolisappikivien liuottaminen, joiden läpimitta on korkeintaan 15 mm, potilailla, joilla on toimiva sappirakko ja joille kirurginen hoito ei ole aiheellista.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Alle 47 kg painaville potilaille ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja, on saatavilla muita lääkemuuotoja (suspensio).

Seuraava päivittäinen annos on suositeltava useissa käyttöaiheissa:

Primaarisen biliaarisen kirroosin (PBC) hoitoon

Vaihe I-III

Vuorokausiannos riippuu kehonpainosta ja sen vaihteluväli on 3–7 kalvopäällysteistä tablettia (12–16 mg ursodeoksikoolihappoa kg:aa kehonpainoa kohden).

Kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana Dozurso 250 mg kalvopäällysteiset tabletit on otettava aterioiden aikaan jaettuina annoksina koko päivän mittaan. Jos maksan toiminta paranee, vuorokauden kokonaisannos voidaan ottaa kerran vuorokaudessa illalla.

Kehonpaino (kg)	Päivittäinen annos (mg/kg kehonpainoa)	Dozurso 250 mg kalvopäällysteiset tabletit			
		Ensimmäiset 3 kuukautta			Myöhemmin
		Aamu	Keskipäivä	Ilta	Ilta (1 x vuorokaudessa)
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
Yli 110		2	2	3	7

Vaihe IV:

Käytettäessä valmistetta kohonneiden seerumin bilirubiinipitoisuuksien tilanteessa ($> 40 \mu\text{g/l}$; konjugoitu), normaalista annoksesta on annettava vain puolet (ks. annostus vaiheiden I–III hoidossa), (6–8 mg ursodeoksikoolihappoa kg:aa kehonpainoa kohden vuorokaudessa, joka vastaa noin 2–3 Dozurso 250 mg kalvopäällysteistä tablettia).

Tämän jälkeen maksan toimintaa on seurattava tarkoin useiden viikkojen ajan (kahden viikon välein 6 viikon ajan). Jos maksan toiminta (AP, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubiini) ei ole heikentynyt ja jos lisääntyntä kutinaa ei ole esiintynyt, annostusta voidaan lisätä tavanomaiselle tasolle. Maksan toimintaa on kuitenkin jälleen seurattava tarkoin useiden viikkojen ajan. Jos maksan toiminta ei tällöinkään ole heikentynyt, potilaan ylläpitohoito voi jatkua pitkäkestoisesti normaalilla annostuksella.

Potilaat, joilla on primaarinen biliaarinen kirroosi (vaihe IV) ja joilla ei ole kohonneita seerumin bilirubiinipitoisuuksia, saavat normaalin aloitusannoksen välittömästi (ks. annostus vaiheiden I–III osalta).

Maksan toimintaa on kuitenkin syytä seurata tarkasti edellä kuvatulla tavalla myös näissä tapauksissa. Primaarisen biliaarisen kirroosin hoitoa on arvioitava säännöllisesti maksan (laboratorio)arvojen ja kliinisten löydösten perusteella.

Tabletit nielaistaan kokonaisina nesteiden kanssa. On huolehdittava siitä, että tabletit otetaan säännöllisesti.

Sappikivien liuottaminen:

Aikuisilla: N. 10 mg ursodeoksikoolihappoa (UDCA) kg:aa kehonpainoa kohden seuraavalla tavalla:

- korkeintaan 60 kg: 2 tablettia
- 61–80 kg: 3 tablettia
- 81–100 kg: 4 tablettia
- yli 100 kg: 5 tablettia

Tabletit nielaistaan kokonaisina nesteiden kanssa illalla ennen nukkumaanmenoa. On huolehdittava siitä, että tabletit otetaan säännöllisesti.

Tämänhetkisen kokemuksen perusteella liuottamisprosessi kestää ursodeoksikoolihappoa käytettäessä 6 kuukautta–2 vuotta kivien alkuperäisestä koosta riippuen. Jotta hoitotulosta voidaan arvioida asianmukaisella tavalla, hoidon alussa on määriteltävä tarkasti olemassaolevien kivien koko ja niitä on sen jälkeen seurattava säännöllisesti, esimerkiksi 3–4 kuukauden välein, röntgen- ja/tai ultraäänikuvauksella.

Niiden potilaiden kohdalla, joiden kivet eivät ole pienentyneet kooltaan kuuden kuukauden hoidon jälkeen mainittua annostusta käyttäen, on suositeltavaa määritellä biliaarinen litogeeninen indeksi pohjukaissuolinäytteillä. Jos sappinesteen indeksi $> 1,0$; suotuisan tuloksen saaminen on epätodennäköistä. Tällöin on parempi harkita toisenlaista hoitomuotoa sappikivien hoitoon. Hoitoa on jatkettava 3–4 kuukautta sen jälkeen, kun ultraääniseurannassa on vahvistettu sappikivien täydellinen liukeneminen. Mikäli hoito keskeytetään 3–4 viikoksi, se johtaa sappinesteen ylikyllästymisen uusiutumiseen ja pidentää hoidon kokonaiskestoa. Mikäli hoito keskeytetään sappikivien liukenemisen myötä, hoidon keskeyttämisen jälkeen voi tulla relapsi.

Vanhemmat henkilöt: Ei ole näyttöä siitä, että aikuisten annosta tarvitsisi muuttaa, mutta asianmukaiset varotoimenpiteet on huomioitava.

4.3 Vasta-aiheet

Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää potilaille, joilla on:

- akuutti sappirakon tai sappiteiden tulehdus
- sappiteiden tukos (sapenjohtimen tukos tai sapenjohtimen kysta)
- tiheitä sappikivikohtauksia
- röntgenpositiivisia kalkkiutuneita sappikiviä
- heikentynyt sappirakon supistumiskyky
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai yliherkkyys maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja pitää käyttää lääkärin valvonnassa.

Kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana lääkärin on seurattava maksan toiminnan parametreja ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) ja γ -GT 4 viikon välein, sen jälkeen 3 kuukauden välein. Tämä seuranta mahdollistaa hoitovasteen saaneiden ja hoitovastetta vaille jääneiden tunnistamisen potilailla, joita hoidetaan primaarisen biliaarisen kirroosin vuoksi. Tämän lisäksi seuranta mahdollistaa myös mahdollisen maksan toiminnan heikentymisen varhaisen havaitsemisen, erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edenneessä vaiheessa oleva primaarinen biliaarinen kirroosi.

Käytettäessä kolesterolisappikivien luottamiseen:

Hoidon edistymisen arvioimiseksi ja sappikivien kalkkiutumisen varhaiseksi havaitsemiseksi, kivien koosta riippuen, sappirakko on kuvattava (suun kautta toteutettava kolekystografia) yleisnäkymänä ja tukosnäkyminä seisoma-asennossa ja selinmakuulla (ultraäänikontrolli) 6–10 kuukautta hoidon alkamisen jälkeen.

Jos sappirakkoa ei voida kuvata röntgenkuvilla, tai mikäli esiintyy kalkkiutuneita sappikiviä, sappirakon supistumiskyvyn heikkenemistä tai tiheitä sappikivikohtauksia, Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää.

Naispotilaiden, jotka käyttävät Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja sappikivien luottamiseen, on käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, koska hormonaaliset ehkäisyvalmisteet voivat lisätä sappikivien muodostumista (ks. kohdat 4.5. ja 4.6.).

Käytettäessä pitkälle edenneessä vaiheessa olevan primaarisen biliaarisen kirroosin hoitoon:

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on havaittu maksakirroosin dekompensoitua, joka regredioitui osittain hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Primaarista biliaarista kirroosia sairastavilla potilailla harvinaisissa tapauksissa kliiniset oireet voivat pahentua hoidon alussa, esim. kutina voi lisääntyä. Tässä tapauksessa Dozursen annosta on vähennettävä yhteen Dozurso 250 mg kalvopäällysteiseen tablettiin vuorokaudessa ja sen jälkeen lisättävä sitä uudelleen kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla.

Jos ripulia ilmenee, annosta on vähennettävä. Ripulin jatkuessa hoito on keskeytettävä.

Ursodeoksikoolihappoa ei pidä käyttää 20 mg/kg/vrk ylittävillä annoksilla. Tämä liittyy mahdolliseen korkeaan hoidon epäonnistumisen riskiin, joka on havaittu primaarista sklerosoivaa kolangiittia sairastavilla potilailla.

Soijalesitiini:

Tämä lääkevalmiste sisältää soijalesitiiniä.

Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää, mikäli potilas on yliherkkä maapähkinälle tai soijalle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä antaa samanaikaisesti kolestyramiinin, kolestipolin tai antasidien kanssa, jotka sisältävät aluminiumhydroksidia ja/tai smektiittiä (alumiinioksidia), koska nämä valmisteet sitovat ursodeoksikoolihappoa suolistossa ja estävät siten sen imeytymistä ja tehoa. Jos jonkin näitä aineita sisältävän valmisteen käyttö on välttämätöntä, se on otettava vähintään 2 tuntia ennen Dozurso 250 mg kalvopäällysteisten tablettien ottamista tai 2 tuntia niiden ottamisen jälkeen.

Dozurso 250 mg kalvopäällysteiset tabletit voivat vaikuttaa siklosporiinin imeytymiseen suolistosta. Siklosporiinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lääkärin on tämän vuoksi tarkistettava siklosporiinin pitoisuudet veressä ja muutettava tarvittaessa siklosporiinin annosta.

Erittäin harvinaisissa tapauksissa Dozurso 250 mg kalvopäällysteiset tabletit voivat heikentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa samanaikainen UDCA-valmisteen (500 mg/vrk) ja rosuvastatiinin (20 mg/vrk) käyttö aiheutti rosuvastatiinin plasmapitoisuuksien lievää kohoamista. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä, liittyen myös muihin statiineihin, ei tiedetä.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu vähentävän kalsiumantagonisti nitrendipiinin huippupitoisuuksia plasmassa (C_{max}-arvoa) ja käyrän alle jäävää pinta-alaa (AUC-arvoa) terveillä vapaaehtoisilla. Samanaikaisen nitrendipiinin ja ursodeoksikoolihapon käytön tuloksellisuuden tarkkaa seuranta suositellaan. Nitrendipiinin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

Tutkimuksessa ilmoitettiin myös yhteisvaikutuksesta, jossa dapsonin terapeuttinen vaikutus heikentyy.

Nämä havainnot, yhdessä in vitro-lyödyksien kanssa, voivat viitata siihen, että ursodeoksikoolihapolla on potentiaalia indusoida sytokromi P450 3A-entsyymejä. Induktiota ei kuitenkaan havaittu hyvin suunnitellussa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa käytettiin budenosidia, joka on tunnettu sytokromi P450 3A:n substraatti.

Estrogeenihormonit ja veren kolesterolipitoisuutta alentavat aineet kuten klofibraatti lisäävät maksan kolesterolieritystä ja saattavat sen vuoksi voimistaa sappikivien muodostumista, joka on vastavaikutus sappikivien liuottamiseen käytetylle ursodeoksikoolihapolle.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeissa ei ole havaittu ursodeoksikoolihapon vaikuttavan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ihmisistä saatuja tietoja hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista ursodeoksikoolihappohoidon jälkeen ei ole käytettävissä.

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ursodeoksikoolihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta raskauden alkuvaiheessa (ks. kohta 5.3). Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole täysin välttämätöntä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava hoitoa vain siinä tapauksessa, että he käyttävät luotettavaa ehkäisyä. Ei-hormonaaliset tai vähän estrogeenia sisältävät suun kautta otettavat ehkäisymenetelmät ovat suositeltavia. Potilaiden, jotka käyttävät Dozurso 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja sappikivien liuottamiseen, on kuitenkin käytettävä tehokasta ei-hormonaalista ehkäisyä, koska hormonaaliset suun kautta otettavat saattavat lisätä sappikivien muodostumista.

Raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista.

Harvojen dokumentoitujen imettävien naisten tapausten perusteella ursodeoksikoolihapon pitoisuudet maidossa ovat hyvin vähäisiä ja imetettävillä pikkulapsilla ei ole todennäköisesti odotettavissa haittavaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dozurso 250 mg kalvopäällysteiset tabletit eivät vaikuta tai niillä on vain merkityksetön vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

Harvinainen ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

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

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: taikinamaiset ulosteet tai ripuli (ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa).

Hyvin harvinainen: vaikea oikean ylävatsan kipu (primaarisen biliaarisen kirroosin hoidon aikana).

Esiintymistiheys tuntematon: oksentelu.

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinainen: sappikivien kalkkiutuminen, maksakirroosin dekompenzaatio (primaarisen biliaarisen kirroosin pitkälle edenneiden vaiheiden hoidon aikana), joka regredioitui osittain hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Esiintymistiheys tuntematon: serologisten alkalisen fosfataasin, γ -GT:n ja bilirubiinin pitoisuuksien lisääntyminen (pitkälle edenneessä vaiheessa olevaa primaarista biliaarista kirroosia sairastavilla potilailla).

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin harvinainen: urtikaria.

Tuntematon: kutinan paheneminen (UDCA-valmisteen aloittamisen myötä kirroosia sairastavilla potilailla).

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Ripulia voi esiintyä yliannoksen yhteydessä. Yleisesti ottaen muut yliannostuksen oireet ovat epätodennäköisiä, koska ursodeoksikoolihapon imeytyminen vähenee annoksen suurenemisen myötä ja siten sitä erittyy enemmän ulosteisiin.

Erityisiä vastatoimenpiteitä ei tarvita. Ripulin seurauksia on hoidettava oireenmukaisesti neste- ja elektrolyyttitasapaino palauttamalla.

Lisätietoa erityisryhmistä:

Pitkäkestoinen, korkean annoksen ursodeoksikoolihappohoito (28–30 mg/kg/vrk) potilailla, joilla on primaarinen sklerosoiva kolangiitti (virallisen käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö), oli yhteydessä korkeampiin vakavien haittatapahtumien esiintymistiheyyksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: A05AA02, Sappihappovalmisteet

Sappihapot ovat tärkeimpiä sappinesteen osia ja niillä on merkitystä sappinesteen tuotannon stimuloinnissa. Sappihapot ovat myös tärkeitä siinä, että kolesteroli pysyy liuenneena sappinesteeseen. Terveillä henkilöillä sappirakon kolesterolipitoisuuksien ja sappihappojen välinen suhde on sellainen, että kolesteroli pysyy liuenneena suurimman osan vuorokaudesta. Tällöin sappikiviä ei voi muodostua (sappineste on ei-litogeenistä). Potilailla, joilla on kolesterolikiviä sappirakossa, tämä suhde on muuttunut ja sappineste on ylikyllästynyt kolesterolista (sappineste on litogeenistä). Jonkin ajan kuluttua tämä voi aiheuttaa kolesterolikiteiden saostumista ja sappikivien muodostumista. Ursodeoksikoolihappo voi muuntaa litogeenistä sappinestettä ei-litogeeniseksi sappinesteeksi ja voi myös liuottaa asteittain kolesterolisappikiviä.

Tutkimuksissa, joissa on selvitetty ursodeoksikoolihapon vaikutusta kolestaasiin potilailla, joilla sappiteiden tyhjentymisen on heikentynyt, ja kliinisiin oireisiin biliaarista kirroosia sairastavilla potilailla, on osoitettu nopea kolestaattisten oireiden vähentyminen veressä (kohonneina alkalisien fosfataasin (AP), gamma-GT:n ja bilirubiinin pitoisuuksina mitattuna) ja kutinan nopea vähentyminen, sekä väsymyksen vähentyminen useimmilla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Ursodeoksikoolihappoa on luontaisesti kehossa. Suun kautta annettuna se imeytyy nopeasti ja täysin. Ursodeoksikoolihappo sitoutuu 96–98-prosenttisesti plasman proteiineihin, poistuu tehokkaasti maksan avulla ja erittyy sappinesteeseen glysiini- ja tauriinikonjugaatteina. Suolistossa osa konjugaateista dekonjugoituu ja imeytyy uudelleen. Konjugaatteja voidaan myös dehydroksyloidaa litokoolihapoksi, josta osa imeytyy, sulfatoituu maksan avulla ja erittyy sappiteiden kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

a) Akuutti toksisuus

Akuuttia toksisuutta koskevissa eläinkokeissa ei ole esiintynyt toksisia vaurioita.

b) Krooninen toksisuus

Subkroonisissa toksisuustutkimuksissa apinoilla näkyi hepatotoksisia vaikutuksia ryhmissä, joille annettiin korkeita annoksia. Nämä vaikutukset sisälsivät toiminnallisia muutoksia (esim. maksaentsyymiarvojen muutoksia) ja morfologisia muutoksia kuten sappiteiden proliferaatiota, portaalisia tulehduspesäkkeitä ja hepatosellulaarista nekroosia. Nämä toksiset vaikutukset liittyvät todennäköisimmin litokoolihappoon, ursodeoksikoolihapon metaboliittiin, joka ei detoksifioidu apinoilla, toisin kuin ihmisillä. Kliininen kokemus vahvistaa sen, että kuvatuilla hepatotoksisilla vaikutuksilla ei ole mitään ilmeistä kliinistä merkitystä ihmisillä.

c) Karsinogeenisuus- ja mutageenisuuspotentiaali

Kahden vuoden pituisissa rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa ei ilmennyt näyttöä karsinogeenisuuspotentiaalista.

In vitro- ja in vivo-ympäristöissä toteutettujen ursodeoksikoolihapon geenitoksisuuskokeiden tulokset olivat negatiivisia.

d) Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä kokeissa hännän epämuodostumia ilmeni ursodeoksikoolihapon annoksen 2000 mg/kg kehonpainoa kohden antamisen jälkeen. Kaneilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, vaikka alkiotoksisia vaikutuksia ilmeni (annoksesta 100 mg/kg kehonpainoa kohden alkaen). Ursodeoksikoolihapolla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen rotilla ja se ei vaikuttanut jälkeläisten peri-/postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Maissitärkkelys,
Natriumlauryylisulfaatti,
Povidoni (E1201),
Kolloidinen vedetön piidioksidi,
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste

Lesitiini (soija) (E322),
Polyetyleeniglykoli (E1521),
Polyvinyylialkoholi (E1203),
Talkki (E553b),
Titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia läpipainopakkauksissa (PVC / PVDC / alumiini).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER
6, avenue de l'Europe
78400 Chatou
RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34992

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.09.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.04.2018