

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ursofalk 50 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur, suspensjon inneholder 50 mg ursodeoksykolsyre (UDCA).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

5 ml Ursofalk mikstur, suspensjon inneholder 7,5 mg benzosyre, 50 mg propylenglykol og 11 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Til oppløsning av symptomatiske, røntgennegative gallestener mindre enn 15 mm i diameter, i en fungerende galleblære med en åpen ductus cysticus, med eller uten forutgående ekstrakorporal sjokkbølgetotripsi.

Primær biliær kolangitt (PBC).

Pediatrisk populasjon

Ursofalk suspensjon er indisert til barn i alderen 1 måned til 18 år med hepatobiliær lidelse forbundet med cystisk fibrose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til oppløsning av symptomatiske, røntgennegative gallestener med eller uten forutgående ekstrakorporal sjokkbølgetotripsi:

10-12 mg/kg kroppsvekt daglig, fordelt over 2 doseadministrasjoner.

Det er nødvendig med en funksjonell galleblære for å kunne behandle gallestener med UDCA.

Primær biliær kolangitt:

Den daglige dosen er tilpasset kroppsvekten og bør være mellom 12-16 mg ursodeoksykolsyre per kg kroppsvekt.

I de 3 første månedene etter at behandlingen er påbegynt bør inntak av Ursofalk suspensjon fordeles utover dagen. Når leververdiene er forbedret kan dosen tas én gang daglig, fortrinnsvis om kvelden.

Kroppsvekt	Daglig dose	Antall målebeger med Ursofalk suspensjon*
------------	-------------	---

(kg)	(mg/kg kroppsvekt)	Dosering i løpet av de tre første månedene			Dosering etter de tre første månedene
		Morgen	Ettermiddag	Kveld	Kveld (én gang daglig)
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
Over 115		2	2	3	7

*1 målebeger (5 ml mikstur, suspensjon) inneholder 250 mg ursodeoksykolsyre.

Ursofalk suspensjon må tas i henhold til doseringsplanen ovenfor. Det er viktig at suspensjonen tas regelmessig.

Bruk av Ursofalk suspensjon for behandling av primær biliær kolangitt kan fortsette på ubestemt tid.

Kliniske symptomer hos pasienter som behandles for primær biliær kolangitt kan i sjeldne tilfeller forverres, som for eksempel økt nivå av kløe. Hvis dette forekommer, bør behandlingen fortsette med en redusert doseringsrate. Deretter kan den daglige dosen økes ukentlig til anbefalt dose igjen oppnås.

Pediatrisk populasjon

Barn med cystisk fibrose i alderen 1 måned til under 18 år:

20 mg/kg/dag oppdelt i 2-3 doser, med en ytterligere økning til 30 mg/kg/dag om nødvendig.

I svært sjeldne tilfeller er barn under 10 kg rammet. I slike tilfeller skal doseringssprøyter brukes. I pakningsvedlegget gis følgende informasjon til pasienten: Enkelt doser til barn med en kroppsvekt opp til 10 kg skal gis med sprøyte siden målebegeret som følger med ikke er tilpasset volum under 1,25 ml. Bruk en 2 ml engangssprøyte med gradering på 0,1 ml. OBS: engangssprøyter inngår ikke i pakningen, og må sendes med av apoteket.

Administrasjon med sprøyte:

1. Ryst flasken godt.
2. Hell en liten mengde av suspensjonen i målebegeret som følger med.
3. Trekk opp litt mer enn ønsket volum i sprøyten.
4. Hold sprøyten med åpningen opp og knips med fingrene mot sprøyten for å fjerne luftbobler.
5. Kontroller volumet i sprøyten, juster ved behov.
6. Doser forsiktig sprøytens innhold i barnets munn.

Legg ikke sprøyten i flasken. Hell ikke legemiddel som blir til overs fra sprøyten eller målebegeret tilbake i flasken.

Kroppsvekt opp til 10 kg: Dosering 20 mg ursodeoksykolsyre (UDCA)/kg/dag

Dosering med engangssprøyte:

Kroppsvekt (kg)	Ursofalk mikstur, suspensjon (ml)	
	Morgen	Kveld
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

Kroppsvekt over 10 kg: Dosering 20-25 mg UDCA/kg/dag

Dosering med målebeger:

Kroppsvekt (kg)	Daglig dose UDCA (mg/kg kroppsvekt)	Antall målebeger med Ursofalk mikstur, suspensjon**	
		Morgen	Kveld
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		$4\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{2}$

**** Omregningstabell:**

	Mikstur, suspensjon	UDCA
1 målebeger	= 5 ml	= 250 mg
$\frac{3}{4}$ målebeger	= 3,75 ml	= 187,5 mg
$\frac{1}{2}$ målebeger	= 2,5 ml	= 125 mg
$\frac{1}{4}$ målebeger	= 1,25 ml	= 62,5 mg

4.3 Kontraindikasjoner

Ursofalk suspensjon må ikke brukes av pasienter med:

- akutt inflammasjon i galleblæren eller gallegangene
- obstruksjon i gallegangene
- hyppige episoder av gallekolikk
- røntgentette kalsifiserte gallestener
- nedsatt kontraktilitet i galleblæren
- overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Pediatrisk populasjon

Mislykket portoenterostomi eller uten gjenopprettelse av god galleflyt hos barn med biliær atresi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ursofalk suspensjon skal kun tas som forskrevet av lege.

I løpet av de første 3 månedene etter at behandlingen er igangsatt vil leverfunksjonstestene ASAT, ALAT og γ -GT kontrolleres av legen hver fjerde uke og deretter hver tredje måned. I tillegg til muligheten for å identifisere pasienter som er mottakelige eller uimottakelige for behandling av primær biliær kolangitt, vil denne overvåkingen også fremme tidlig påvisning av mulig svekkelse av leveren, spesielt hos pasienter med fremskreden primær biliær kolangitt.

Ved bruk til oppløsning av gallestener:

For å kunne evaluere terapeutisk fremgang og påvise kalsifisering av gallestener tidlig, avhengig av stenenes størrelse, blir galleblæren avbildet (oral kolecystografi) med både oversikts- og okklusjonsbilder i stående og liggende stilling (ultralydundersøkelse) 6-10 måneder etter at behandlingen er igangsatt.

Ursofalk suspensjon skal ikke brukes hvis galleblæren ikke kan avbildes med røntgen i tilfelle kalsifisering av gallestener, forverret okklusjon av galleblæren eller hyppige episoder med biliær kolikk.

Hvis stenene ikke er helt eliminert etter 24 måneder med behandling, bør enda en behandling overveies, ettersom faren for kalsifisering av gallestenene øker med behandlingstid.

Ved bruk til behandling av svært fremskreden primær biliær kolangitt:

Dekompensasjon av levercirrhose er sett i svært sjeldne tilfeller. Dette var delvis reversibelt etter

seponering av behandling.

Hvis diaré forekommer må dosen reduseres og behandlingen må seponeres i tilfelle vedvarende diaré.

Dette legemidlet inneholder 7,5 mg benzosyre i hver 5 ml mikstur, suspensjon. Benzosyre kan føre til økt hyppighet av gulsott hos nyfødte.

Dette legemidlet inneholder 50 mg propylenglykol i hver 5 ml mikstur, suspensjon. Kan forårsake bivirkninger hos nyfødte.

Dette legemidlet inneholder 11 mg natrium i hver 5 ml mikstur, suspensjon. Dette tilsvarer 0,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Følgende kombinasjoner bør unngås:

Ursofalk suspensjon bør ikke gis samtidig med kolestyramin, kolestipol eller antacider som inneholder aluminiumhydroksid og/eller smektit (aluminiumoksid), ettersom disse stoffene binder ursodeoksykolsyre i tarmen og derfor hindrer absorpsjon og effekt. Hvis behandling med legemidler som inneholder disse stoffene blir nødvendig, må de tas minst 2 timer før eller etter Ursofalk suspensjon.

UDCA kan påvirke absorpsjonen av ciklosporin i tarmen. Blodkonsentrasjonen av ciklosporin bør kontrolleres hos pasienter som behandles med dette legemidlet og dosen bør justeres om nødvendig. Gjennom sin effekt på utskillelsen av gallsyre er det teoretisk mulig at absorpsjonen av andre lipofile stoffer kan påvirkes.

I enkelte tilfeller kan Ursofalk suspensjon redusere absorpsjonen av ciprofloksasin.

UDCA har vist å redusere den høyeste konsentrasjonen i plasma C_{max} og areal under kurven (AUC) av kalsiumantagonisten nitrendipin hos friske frivillige. Nøyte overvåking av utfallet av samtidig bruk av nitrendipin og UDCA anbefales. Det kan bli nødvendig å justere dosen. En interaksjon med redusert effekt for dapson er også rapportert. Disse to interaksjonene sammen med in vitro funn kan forklares gjennom enzyminduksjonen av CYP3A. Derimot har ingen induksjon blitt observert i en velutformet interaksjonsstudie med budesonid.

Østrogener og kolesterolsenkende legemidler som for eksempel klofibrat kan øke biliær litiasis, som er en moteffekt til ursodeoksykolsyre som brukes for å løse opp gallesten.

I en klinisk studie på friske frivillige, resulterte samtidig bruk av UDCA (500 mg/dag) og rosuvastatin (20 mg/dag) i litt forhøyede plasmanivåer av rosuvastatin. Klinisk relevans av denne interaksjonen og interaksjoner i forhold til andre statiner er ikke kjent.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelig med data vedrørende bruk av ursodeoksykolsyre, spesielt i første trimester av graviditeten. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Ursofalk suspensjon skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Kvinner i fertil alder bør kun behandles hvis de bruker prevensjon. Ikke-hormonelle eller orale lav-østrogenpreparater anbefales. Pasienter som tar Ursofalk suspensjon for oppløsning av gallesten bør bruke effektiv ikke-hormonell prevensjon, siden oral hormonell prevensjon kan øke biliær litiasis. Mulig graviditet må utelukkes før behandlingen startes.

Amming

Det er ukjent om UDCA blir skilt ut i morsmelk. Utskillelse av UDCA i melk er ikke undersøkt i dyrestudier. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ursofalk suspensjon skal avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ursofalk 50 mg/ml mikstur, suspensjon har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert i kliniske studier og under behandlingen med Ursofalk 250 mg/5 ml mikstur, suspensjon er oppført i tabellen nedenfor i henhold til MedDRA-organklasser og frekvenskonvensjon. Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), Svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

MedDRA organklasser	Vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Bløt avføring eller diaré	Kraftige smerter i øvre høyre del av magen under behandling av PBC	Kvalme, oppkast
Sykdommer i lever og galleveier		Kalsifisering av gallestein, dekomponering av levercirrhose ¹	
Hud- og underhudssykdommer		Urtikaria	Kløe

¹ Observert under behandling av avanserte stadier av PBC og som delvis gikk tilbake etter at behandlingen ble seponert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Diaré kan forekomme ved overdosering. Generelt er andre symptomer på overdosering lite sannsynlig fordi absorpsjonshastigheten av ursodeoksykolsyre minsker med økt dose og skilles dermed i økende grad ut i fæces. Ingen spesielle tiltak er nødvendige. Diaréen bør behandles symptomatisk, med oppretting av væske- og saltbalansen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gallesyrepreparater, ATC-kode: A05AA02

UDCA er en hydrofil gallesyre og finnes i små konsentrasjoner i human galle.

Hos pasienter med røntgentette gallestener øker tilførsel av UDCA løseligheten av kolesterol i gallen. Dette oppnås gjennom en økning i både mengden UDCA i gallen og det totale gallevolumet. Dessuten minker UDCA den intestinale absorpsjonen av kolesterol.

Ved behandling av pasienter med primær biliær kolangitt er flere ulike mekanismer påvist. En endring i gallesammensetningen med en reduksjon av de toksiske, endogene, hovedsakelig lipofile gallesyrene, og en økning av UDCA anses å ha størst betydning. Dessuten stimuleres gallestrømmen som fører til en raskere omsetning av gallesyrene. Den intestinale reabsorpsjonen av bl.a. kolsyre og andre gallesyremetabolitter reduseres. UDCA har også en direkte beskyttende effekt på hepatocytter *in vitro*.

Pediatrisk populasjon

Cystisk fibrose:

Langvarig erfaring på opptil 10 år og mer er tilgjengelig i kliniske rapporter med UDCA behandling hos pediatriske pasienter med cystisk fibrose forbundet med hepatobiliære forstyrrelser (CFAHD). Det foreligger dokumentasjon for at behandling med UDCA kan redusere proliferasjon av galleveier, stanse utvikling av histologisk skade og også reversere hepatobiliære endringer hvis det gis på et tidlig stadium ved hepatobiliære forstyrrelser assosiert med cystisk fibrose. Behandling med UDCA bør startes så snart hepatobiliære forstyrrelser er diagnostisert for å optimalisere effekten av behandlingen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

UDCA virker i galleblæren. Ved terapeutiske doser øker konsentrasjonen av UDCA i galleblæren hos mennesker fra omtrent 5 mol % til omtrent 40 mol % av den totale mengden med gallesyre. 40-50 % absorberes etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter en til tre timer. Absorbert UDCA er inkludert i den enterohepatiske sirkulasjonen av gallesyrer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonsstudier av dyr har vist at UDCA har en embryotoksisk effekt hos kaniner (fra en dose på 100 mg/kg) og teratogene effekter hos rotter ved doser over 100 ganger større enn den terapeutiske dosen for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Benzosyre (konserveringsmiddel E210), xylitol, natriumcyklamat, glyserol, mikrokrySTALLinsk cellulose, karmellosenatrium, propylenglykol, natriumcitrat, sitronsyre, natriumklorid, smakstilsetning (sitron), rensset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Åpnet pakning er holdbar i 4 måneder,

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler for oppbevaring.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravgul glassflaske (type III) med et barnesikkert plastskrulokk (PP/PE), en PE-helleinnretning og en 5 ml målekopp med 4 pregede graderinger: 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml og 5 ml.

Pakningsstørrelser

Flaske med 250 ml mikstur, suspensjon

Flaske med 100 ml mikstur, suspensjon

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ristes før bruk. Lukk pakningen godt. Pakningen inneholder ett målebeger på 5 ml.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7280

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.01.2014

Dato for siste fornyelse: 23.01.2019

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2025