

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ursochol 250 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 250 mg ursodeoksykolsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvite kapsler ca. 8 x 22 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til oppløsning av gallesteiner av kolesterol i galleblæren. Gallesteinene bør være røntgennegative og ha en diameter på mindre enn 15 mm. Galleblæren må fungere tross gallesteinen(e).

Primær biliær cirrhose (PBC), stadiene I–III.

Pediatrisk populasjon

Sykdommer i lever og galleveier forbundet med cystisk fibrose hos barn i alderen 6 til 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til oppløsning av symptomatiske, røntgennegative gallesteiner med eller uten forutgående ekstrakorporal sjokkbølgetotripsi.

Den daglige dosen avhenger av kroppsvekt og er 10–12 mg per kg kroppsvekt daglig fordelt på to doser.

Behandling av gallesteiner ved hjelp av ursodeoksykolsyre krever at galleblæren fungerer.

Det tar vanligvis 6–24 måneder å løse opp gallesteiner. Dersom gallesteinene ikke er blitt mindre etter 12 måneder, bør behandlingen avsluttes.

Behandling av primær biliær cirrhose (PBC):

Den daglige dosen avhenger av kroppsvekt og er 12–16 mg ursodeoksykolsyre per kg kroppsvekt.

De 3 første månedene av behandlingen bør Ursochol tas i doser fordelt utover dagen.

Etter hvert som leververdiene forbedres, kan den daglige dosen tas én gang daglig, helst om kvelden.

Kropps- vekt (kg)	Daglig dose (mg/kg kropps- vekt)	Harde kapsler			
		Dosering de 3 første månedene			Dosering etter de 3 første månedene
		Morgen	Middag	Kveld	Kveld (1 gang daglig)
47–62	12–16	250 mg	250 mg	250 mg	750 mg
63–78	13–16	250 mg	250 mg	500 mg	1000 mg
79–93	13–16	250 mg	500 mg	500 mg	1250 mg
94–109	14–16	500 mg	500 mg	500 mg	1500 mg
Over 110		500 mg	500 mg	750 mg	1750 mg

Kapslene svelges hele med litt væske. Det er viktig at kapslene tas regelmessig.

Bruken av ursodeoksykolsyre ved primær biliær cirrhose kan fortsettes på ubestemt tid.

I sjeldne tilfeller kan de kliniske symptomene forverres i begynnelsen av behandlingen, f.eks. økt kløe. Dersom dette skjer, bør behandlingen fortsettes med én 250 mg kapsel daglig, og behandlingen kan gradvis økes (ukentlig økning av den daglige dosen med én 250 mg kapsel) til man når anbefalt dose igjen.

Pediatrisk populasjon

Barn med cystisk fibrose i alderen 6 til 18 år:

20 mg/kg/dag i 2–3 delte doser, med en ytterligere økning til 30 mg/kg/dag etter behov.

For doser under 250 mg og for barn som har vanskeligheter med å svelge tabletter/kapsler, finnes alternative formuleringer (mikstur) som inneholder ursodeoksykolsyre.

4.3 Kontraindikasjoner

Ursodeoksykolsyre må ikke brukes av pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre gallesyrer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- akutt betennelse i galleblæren eller gallegangen
- obstruksjon i gallegangene (obstruksjon i gallegangen eller galleblæregangen)
- hyppige episoder av gallekolikk
- røntgentette forkalkede gallestener
- nedsatt evne til kontraksjon i galleblæren

Pediatrisk populasjon

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ursodeoksykolsyre må brukes under oppfølging av lege.

De 3 første behandlingsmånedene anbefales det å måle leverparameterne ASAT, ALAT og γ -GT hver 4. uke, senere hver 3. måned. Dette gir både mulighet for å identifisere om pasientene responderer eller ikke responderer på behandlingen av primær biliær cirrhose, og tidlig oppdage potensiell leverskade, spesielt hos pasienter med langt fremskreden primær biliær cirrhose.

Ved bruk for oppløsning av gallestener av kolesterol:

For å vurdere terapeutisk effekt og tidlig påvise all forkalkning av gallesteinene bør galleblæren, avhengig av steinstørrelse, visualiseres (oral kolecystografi) med oversikts- og okklusjonsvisning i stående og liggende stilling (ultralvdykontroll) 6–10 måneder etter behandlingsstart.

Dersom galleblæren ikke kan visualiseres på røntgenbilder, eller ved forkalkede gallesteiner, nedsatt evne til kontraksjon i galleblæren eller hyppige episoder av gallekolikk, bør ikke ursodeoksykolsyre brukes.

Kvinnelige pasienter som bruker ursodeoksykolsyre til å løse opp gallesten, bør bruke effektive ikke-hormonelle prevensjonsmidler, ettersom orale hormonelle prevensjonsmidler kan øke biliær litiasis (se pkt. 4.5 og 4.6).

Ved behandling av langt fremskreden primær biliær cirrhose:

I svært sjeldne tilfeller har man observert dekompenisering av levercirrhose, som delvis går tilbake etter avsluttet behandling.

I sjeldne tilfeller hos pasienter med primær biliær cirrose kan de kliniske symptomene forverres i begynnelsen av behandlingen, f.eks. økt kløe. Dersom dette skjer, bør behandlingen fortsettes med én 250 mg kapsel daglig og gradvis doseøkning til den anbefalte daglige dosen nås, som beskrevet i pkt. 4.2.

Dersom diaré forekommer, må dosen reduseres, og ved vedvarende diaré må behandlingen avbrytes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ursodeoksykolsyre skal ikke tas samtidig med kolestyramin, kolestipol eller antacida som inneholder aluminiumhydroksid og/eller smektitt (aluminiumoksid), ettersom disse stoffene binder ursodeoksykolsyre i tarmen og dermed reduserer absorpsjonen og effekten. Skulle behandling med legemidler som inneholder disse stoffene være nødvendig, skal inntak skje minst 2 timer før eller etter inntak av ursodeoksykolsyre.

Ursodeoksykolsyre kan påvirke absorpsjon av ciklosporin i tarmen. Konsentrasjonen av ciklosporin i blodet bør kontrolleres hos pasienter som behandles med dette legemidlet, og dosen bør justeres om nødvendig. På grunn av ursodeoksykolsyres påvirkning på utskillelsen av gallesyre er det en teoretisk mulighet for at absorpsjonen av andre lipofile stoffer kan påvirkes.

I enkelte tilfeller kan ursodeoksykolsyre redusere absorpsjonen av ciprofloksasin.

Ursodeoksykolsyre har vist seg å redusere den høyeste konsentrasjonen i plasma C_{max} og areal under kurven (AUC) av kalsiumantagonisten nitrendipin hos friske frivillige. Det anbefales nøye overvåkning av utfallet av samtidig bruk av nitrendipin og ursodeoksykolsyre. En økning i nitrendipindosen kan være nødvendig. En interaksjon med redusert effekt for dapson er også rapportert. Disse to interaksjonene sammen med påvist *in vitro*-interaksjon kan forklares ved enzyminduksjon med CYP3A4. Derimot er ingen induksjon blitt observert i en kontrollert interaksjonsstudie med budesonid.

Østrogene hormoner og kolesterolsenkende midler slik som klofibrat kan øke biliær literase, noe som er en moteffekt til ursodeoksykolsyre som brukes til å løse opp gallestein.

En klinisk studie av friske frivillige med samtidig bruk av ursodeoksykolsyre (500 mg/dag) og rosuvastatin (20 mg/dag) ga økte plasmanivåer av rosuvastatin. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen og interaksjoner vedrørende andre statiner er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data vedrørende bruk av ursodeoksykolsyre, særlig i graviditetens første trimester. Dyrestudier har indikert en teratogen effekt i den tidlige fasen av svangerskapet (se pkt. 5.3).

Ursodeoksykolsyre skal ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig. Kvinner i fertil alder bør behandles bare dersom de bruker pålitelig prevensjon: ikke-hormonelle prevensjonsmidler eller preparater med lavt østrogeninnhold anbefales. Pasienter som tar ursodeoksykolsyre for å løse opp gallesten, bør bruke effektiv ikke-hormonell prevensjon, ettersom hormonell prevensjon kan øke biliær litiase. Mulig graviditet må utelukkes før behandlingen startes.

Amming

Det er ikke kjent om ursodeoksykolsyre går over i morsmelk. Overføring av ursodeoksykolsyre er ikke undersøkt i dyrestudier. Mors behov for behandling med ursodeoksykolsyre og nytten ved amming bør vurderes mot den mulige risikoen for spedbarnet.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist noen effekt av ursodeoksykolsyre på fertilitet (se pkt. 5.3). Det finnes ingen data fra mennesker om effekten av ursodeoksykolsyre-behandling på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ursochol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Evalueringen av bivirkninger er basert på følgende hyppighetsdata:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Gastrointestinale sykdommer

I kliniske studier er det vanlig rapportert løs avføring eller diaré under behandling med ursodeoksykolsyre. Svært sjelden har sterke smerter i øvre del av magen forekommet under behandling av primær biliær cirrhose.

Sykdommer i lever og galleveier

Under behandling med ursodeoksykolsyre kan forkalkning av gallesteiner forekomme i svært sjeldne tilfeller.

Ved behandling av langt fremskreden primær biliær cirrhose har man i svært sjeldne tilfeller observert dekompenisering av levercirrhose, som delvis har gått tilbake etter avsluttet behandling.

Hud- og underhudssykdommer:

Svært sjelden kan urtikaria oppstå.

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 Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering kan diaré oppstå. Generelt er overdosering av ursodeoksykolsyre svært lite sannsynlig fordi absorpsjonshastigheten minsker med økt dose, og stoffet skilles dermed i økende grad ut i avføringen.

Ingen spesielle tiltak er nødvendige. Diareen bør behandles symptomatisk, med gjenoppretting av væske- og elektrolyttbalansen.

Ytterligere informasjon om visse populasjoner:

Hos pasienter med primær skleroserende kolangitt behandlet med høye doser av ursodeoksykolsyre (28–30 mg/kg/dag) over lange perioder er det observert økte tilfeller av alvorlige bivirkninger (svensk off-label bruk).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gallesyre og derivater, ATC-kode: A05A A02.

Ursodeoksykolsyre er en hydrofil gallesyre som finnes i små konsentrasjoner i human galle.

Hos pasienter med røntgennegative gallesteiner øker tilførsel av ursodeoksykolsyre løseligheten av kolesterol i gallen på grunn av økt mengde ursodeoksykolsyre i gallen og det totale gallevolum. Dessuten minker ursodeoksykolsyre absorpsjonen av kolesterol i tynntarmen.

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

Pediatrisk populasjon

Cystisk fibrose.

Fra kliniske rapporter er langtidserfaring opp til 10 år og mer tilgjengelig med ursodeoksykolsyre-behandling av pediatriske pasienter som lider av cystisk fibrose forbundet med sykdommer i lever og galleveier (CFAHD). Det er indikasjoner på at behandling med ursodeoksykolsyre kan redusere gallegangsproliferasjon, stoppe progresjon av histologisk skade og dessuten reversere endringer i lever og galleveier dersom de oppdages på et tidlig stadium av CFAHD. Behandling med ursodeoksykolsyre bør startes så snart CFAHD-diagnosen er stilt for å optimalisere behandlingens effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oralt administrert ursodeoksykolsyre absorberes raskt ved passiv transport i jejunum og øvre del av ileum i tynntarmen og ved aktiv transport i nedre del av ileum i tynntarmen.

Absorpsjonsgraden er doseavhengig og reduseres ved doseøkning. Etter absorpsjon er gallesyren nesten fullstendig konjugert med aminosyrene glysin og taurin i leveren og utskilles deretter med gallen. Første-passasje-metabolismen i leveren er mellom 50 og 75 %.

Hvor mye hydrofilt ursodeoksykolsyre som akkumuleres i gallen, avhenger av den daglige dosen og den underliggende sykdommen eller leverens tilstand. Samtidig er en reduksjon av andre mer lipofile gallesyrer blitt observert.

Tarmbakterier påvirker den ufullstendige nedbrytningen til 7-ketolitolokolsyre og litokolsyre.

Den biologiske halveringstiden for ursodeoksykolsyre er 3,5 til 5,8 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester ved enkelt og gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Hepatotoksiske effekter observert hos aper ved høye ursodeoksykolsyre-doser skyldtes sannsynligvis metabolitten litokolsyre, som hos aper i motsetning til hos mennesker ikke detoksifiseres (se pkt. 5.2).

Klinisk erfaring fra terapeutiske indikasjoner indikerer at de hepatotoksiske effektene ikke er relevante for mennesker.

Reproduksjonsstudier hos dyr har avdekket embryoniske effekter av ursodeoksykolsyre hos kaniner (fra en dose på 100 mg/kg) og teratogene effekter hos rotter ved en dose på 2000 mg/kg. Fertilitet og peri-/postnatal utvikling hos avkommet påvirkes ikke hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Magnesiumstearat
Maisstivelse
Kolloidal vannfri silika

Kapselskall:

Titandioksid (E171)
Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (PVC/aluminium):
25, 50, 75, 98 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15

DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9747

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09.07.2014/04.06.2019

10. OPPDATERINGSDATO

13.11.2018