

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ursochol 250 mg og 500 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 250 mg eða 500 mg af ursodeoxycholsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð hylki.

250 mg:

Hvítt hylki u.þ.b. 8 x 22 mm.

500 mg:

Hvítt hylki u.þ.b. 9 x 23 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að leysa upp gallsteina í gallblöðru. Gallsteinarnir eiga ekki að koma fram við röntgenskoðun og vera innan við 15 mm í þvermál. Gallblaðran verður að starfa þrátt fyrir gallstein(a).

Frumkomin gallrásarbólga (PBC) stig I – III.

Börn

Lifrar- og gallblöðruvandamál í tengslum við slímseigjuskjúkdóm hjá börnum á aldrinum 6 ára fram að 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Til að leysa upp gallsteina sem valda einkennum en koma ekki fram við röntgengreiningu, hvort sem utanlíkama steinmolun (lithotripsy) með höggbylgjum hefur verið reynd áður eða ekki.

Sólarhringsskammtur fer eftir líkamsþyngd og er á bilinu 10 – 12 mg/kg líkamsþyngdar á sólarhring skipt í tvo skammta.

Gallsteinameðferð með ursodeoxycholsýru byggist á að gallblaðra sé starfandi.

Það tekur venjulega 6-24 mánuði að leysa upp gallsteina. Ef gallsteinar hafa ekki minnkað innan 12 mánaða skal hætta meðferð.

Meðferð við frumkominni gallrásarbólgu (PBC):

Dagsskammtur ræðst af líkamsþyngd og er á bilinu 12-16 mg af ursodeoxycholsýru/kg líkamsþyngdar.

Fyrstu 3 mánuði meðferðar skal dreifa inntöku Ursochol yfir sólarhringinn. Þegar lifrargildin batna má taka sólarhringsskammtinn einu sinni á dag, helst á kvöldin.

Líkamsþyngd (kg)	Sólarhringskammtur (mg/kg líkamsþyngdar)	Hörð hylki			
		Skammtar fyrstu 3 mánuðina			Skammtar eftir fyrstu 3 mánuðina
		Morgunn	Hádegi	Kvöld	Kvöld (1 x daglega)
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
Yfir 110		500 mg	500 mg	750 mg	1750 mg

Gleypa skal hylkin í heilu lagi með vökva. Gæta skal þess að taka þau reglulega.

Halda má notkun ursodeoxycholsýru áfram við frumkominni gallrásarbólgu ótímabundið.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum geta klínísk einkenni versnað í upphafi meðferðar, t.d. aukinn kláði. Ef það gerist skal meðferð haldið áfram með einu 250 mg hylki á dag og meðferðin aukin smám saman (sólarhringsskammtur aukinn vikulega um eitt 250 mg hylki) uns skammtaáætlun er náð aftur.

Börn

Börn með slímseigjuskúkdóm á aldrinum 6 ára fram að 18 ára:

20 mg/kg/sólarhring í 2-3 skömmum með frekari aukningu upp í 30 mg/kg/sólarhring ef þörf krefur.

Til eru önnur lyfjaform sem innihalda ursodeoxycholsýru í lausn fyrir skammta undir 250 mg og handa börnum sem eiga erfitt með að taka töflur.

4.3 Frábendingar

Ekki skal nota ursodeoxycholsýru hjá sjúklingum með:

- Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum gallsýrum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Bráðabólgu í gallblöðru eða gallrás
- Lokun gallrásar (lokun sameiginlegrar gallrásar eða gallrásar frá gallblöðru)
- Tíðar gallkveisur
- Gagnsæja kalkaða gallsteina samkvæmt röntgengreiningu
- Skerðingu á samdráttargetu gallblöðru

Börn

Misheppnuð skurðaðgerð við gallvandamálum (portoenterostomy) eða án þess að gallflæði verði eðlilegt á ný hjá börnum með lokun gallvega (biliary atresia).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ursodeoxycholsýra skal tekin undir lækniseftirliti.

Fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar skal læknir fylgjast með breytum lifrarstarfsemi ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) og γ -GT á 4 vikna fresti, en síðan á 3 mánaða fresti. Fyrir utan að það gerir kleift að greina á milli sjúklinga sem svara meðferð við frumkominni gallrásarbólgu og þeirra sem ekki svara meðferð, verður mögulegt með þessu eftirliti að uppgötva snemma hugsanlegar lifrarskemmdir, einkum hjá sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu á síðari stigum.

Þegar lyfið er notað til að leysa upp kólesterólgallsteina:

Til að meta framvindu meðferðar og til að uppgötva tímanlega kölkun gallsteina, en það fer eftir stærð þeirra, skal gera gallblöðru sýnilega (gallblöðrumyndataka um munn) með yfirlitsmynd og lokuðu sjónarhorni í standandi og uppíloftstöðu (hljóðbylgja) 6-10 mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Ef ekki er hægt að sýna gallblöðru með röntgenmyndum eða ef um er að ræða kalkaða gallsteina, skerta samdráttargetu gallblöðru eða tíðar gallkveisur skal ekki nota ursodeoxycholsýru.

Kvenkyns sjúklingar sem taka ursodeoxycholsýru til að leysa upp gallsteina skulu nota virkar getnaðarvarnir án hormóna því getnaðarvarnartöflur sem innihalda hormón geta aukið tíðni gallsteinakvilla (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Þegar lyfið er notað við meðferð á frumkominni gallrásarbólgu:

Örsjaldan hefur orðið vart við starfsbilun lifrar vegna gallrásarbólgu sem gekk að hluta til baka eftir að meðferð var hætt.

Mjög sjaldan geta klínísk einkenni versnað í upphafi meðferðar hjá sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu, t.d. aukinn kláði. Ef það gerist skal meðferð haldið áfram með einu 250 mg hylki daglega og meðferðin aukin smám saman upp að ráðlögðum skammti eins og lýst er í kafla 4.2.

Ef vart verður við niðurgang skal minnka skammtinn og ef niðurgangur er viðvarandi skal hætta meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki skal gefa ursodeoxycholsýru samhliða kolestýramíni, kolestipóli eða sýrubindandi lyfjum sem innihalda álhydroxíð og/edá smektít (áloxíð) því þessi lyf binda ursodeoxycholsýru í þörmum og hindra þar með frásog þess og verkun. Ef notkun lyfs, sem inniheldur einhver þessara efnasambanda, er nauðsynleg þurfa að líða að minnsta kosti 2 klst. fyrir og eftir töku ursodeoxycholsýru.

Ursodeoxycholsýra getur haft áhrif á frásog ciklósporíns frá þörmunum. Hjá sjúklingum sem fá ciklósporínmeðferð skal því stýra blóðþéttni efnisins og breyta ciklósporínskammti eftir þörfum. Fræðilegur möguleiki er á að frásog annarra fitusækinna efna gæti orðið fyrir áhrifum vegna þess hvaða áhrif ursodeoxycholsýra hefur á seytingu gallskýru.

Í vissum tilfellum getur ursodeoxycholsýra dregið úr frásogi cíprófloxasíns.

Sýnt hefur verið fram á að ursodeoxycholsýra dregur úr hámarks plasmabéttni C_{max} og flatarmáli undir ferli (AUC) hjá kalsíumgangalokanum nítrendípíni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Mælt er með að fylgst sé náið með niðurstöðu samhliðanotkunar nítrendípíns og ursodeoxycholsýru.

Nauðsynlegt getur verið að auka nítrendípínskammtinn. Einnig var tilkynnt um milliverkun sem olli minnkun lyfjafræðilegra áhrifa dapsóns. Þessar tvær milliverkanir auk milliverkunar sem kom fram *in vitro* var hægt að skýra með virkjun ensímsins CYP3A4. Þó varð ekki vart við neina virkjun í vel útfærðri milliverkanarannsókn með budesóníði.

Estrogen og kólesteróllækkandi efni eins og klófíbrat geta aukið gallsteinakvilla sem er andstætt áhrifum ursodeoxycholsýru, en hún er notuð til að leysa upp gallsteina.

Klínísk rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á samhliðanotkun ursodeoxycholsýru (500 mg/sólarhring) og rosuvastatins leiddi til hækkaðra plasmagilda rosuvastatins.

Klínískt vægi þessarar milliverkunar og jafnvel milliverkana varðandi önnur statín er óþekkt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun ursodeoxycholsýru á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi hennar. Í dýrarannsóknnum hafa komið fram vísbendingar um vansköpun á fyrri hluta meðgöngu (sjá kafla 5.3). Ekki má nota ursodeoxycholsýru á meðgöngu nema það sé augljóslega nauðsynlegt. Konur á barneignaraldri skulu aðeins fá meðferð ef þær nota örugga getnaðarvörn: Mælt er með getnaðarvörnum án hormóna eða getnaðarvörnum með litlu magni estrógena. Þó skulu kvenkyns sjúklingar sem taka ursodeoxycholsýru til að leysa upp gallsteina nota örugga getnaðarvörn án hormóna því getnaðarvarnartöflur sem innihalda hormón geta aukið tíðni gallsteinakvilla. Útiloka verður þungun áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ursodeoxycholsýra skilst út í brjóstamjólk. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á útskilnaði ursodeoxycholsýru í móðurmjólk dýra. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna á móti hugsanlegri áhættu fyrir barnið.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt nein áhrif af ursodeoxycholsýru á frjósemi (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir upplýsingar um áhrif ursodeoxycholsýru á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ursochol hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og við meðferð með ursodeoxycholsýru til inntöku eru taldar upp í töflunni hér að neðan samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem hér segir:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>	Mjúkar hægðir eða niðurgangur	Slæmir verkir hægra megin í efri hluta kviðs meðan á meðferð við PBC stendur	Ógleði, uppköst
<i>Lifur og gall</i>		Kölkun gallsteina, Starfsbilun lifrar vegna gallrásarbólgu ¹	
<i>Húð og undirhúð</i>		Ofsakláði	Kláði

¹Greindist meðan á meðferð við síðari stigum PBC stóð og gekk til baka að hluta eftir að meðferð var hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Niðurgangur getur komið fram við ofskömmtnun. Almennt eru önnur einkenni ofskömmtnunar ólíkleg því að það dregur úr frásogi ursodeoxycholsýru með auknum skammti og þess vegna skilst út meira með hæðum.

Ekki er þörf á sérstökum mótaðgerðum og meðhöndla skal afleiðingar niðurgangs með því að bæta jafnvægi vökvu og salta í líkamanum.

Frekari upplýsingar um tiltekið þýði:

Hjá sjúklingum með frumkomna gallrásarherslisbólgu (sclerosing cholangitis) sem meðhöndlaðir eru með stórum skömmtnum af ursodeoxycholsýru (28-30 mg/kg/sólarhring) yfir lengri tímabil hefur orðið vart við mjög alvarlegar aukaverkanir (notkun í Svíþjóð utan ábendinga).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gallsýrulyf og afleiður, ATC-flokkur: A05AA02.

Ursodeoxycholsýra er vatnssækin gallsýra sem er hluti af galli hjá mönnum í litlum styrk.

Hjá sjúklingum þar sem gallsteinar sjást ekki við röntgengreiningu eykst leysanleiki kólesteróls í galli þegar ursodeoxycholsýra er notað. Það næst með því að auka bæði magn ursodeoxycholsýru í galli og heildarmagn galls. Auk þess dregur ursodeoxycholsýra úr frásogi kólesteróls í þörmum.

Við meðferð sjúklinga með frumkomna gallrásarbólgu hefur ýmis konar verkunarmáti komið í ljós. Mikilvægast er talið að breyta samsetningu galls með því að draga úr eitruðum, innrænum, að mestum hluta fitusæknum gallsýrum og auka ursodeoxycholsýru.

Auk þess er flæði galls örvað sem veldur hraðari breytingum gallsýra. Það dregur úr eftirfrásogi t.d. gallsýru og annarra umbrotsefna gallsýru í þörmum. Ursodeoxycholsýra hefur einnig bein verndandi áhrif á lifrarfrumur *in vitro*.

Börn

Slímseigjuszúkdómur

Samkvæmt klínískum skýrslum er langvarandi reynsla, allt að 10 árum og lengur, tiltæk um ursodeoxycholsýrumeðferð hjá börnum sem þjáast af slímseigjuszúkdómi í tengslum við lifrar- og gallsjúkdóma (CFAHD). Vísbendingar eru um að meðferð með ursodeoxycholsýru geti dregið úr ofvexti gallanga, hægt á vefjaskemmdum og jafnvel snúið við breytingum í lifur og gallrásum ef meðferðin er hafin á byrjunarstigi sjúkdómsins. Strax og sá sjúkdómur greinist skal hefja meðferð með ursodeoxycholsýru til að hámarka árangur hennar.

5.2 Lyfjahvörf

Ursodeoxycholsýra, sem tekin er inn, frásogast hratt með óvirkum flutningum í ásgörn og efri hluta dausgarnar í smápörmum og með virkum flutningi í neðri hluta dausgarnar í smápörmum.

Magn sem frásogast er háð skammti og minnkar með hækkandi skömmtnum.

Eftir frásog tengist gallsýran næstum algerlega amínósýrunum glýsini og táríni í lifur og skilst síðan út með gallinu. Fyrsta umferð umbrota í lifur er á bilinu 50-75%.

Það fer eftir sólarhringsskammti og undirliggjandi sjúkdómi eða ástandi lifrar hve mikið safnast af vatnssækinni ursodeoxycholsýru í galli. Samhliða því hefur orðið vart við minnkun annarra fitusæknari gallsýra.

Gerlar í þörmum hafa áhrif á ófullkomið niðurbrot í 7-ketolithocholsýru og lithocholsýru.

Helmingunartími ursodeoxycholsýru er 3,5 til 5,8 dagar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli eiturvekana eftir staka og endurtekna skammta, eiturvekana á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifa. Eitrunarverkun á lifur hjá öpum við stóra skammta af ursodeoxycholsýru voru að öllum líkindum vegna umbrotsefnisins lithocholsýru, sem í öpum, ólíkt mönnum, afeitrast ekki (sjá kafla 5.2). Klínísk reynsla af ábendingunum sýna að eiturvekun í lifur skiptir ekki máli hjá mönnum. Æxlunarrannsóknir hjá dýrum hafa leitt í ljós áhrif ursodeoxycholsýru á fósturvísu í kaninum (frá 100 mg/kg skammti) og vansköpunaráhrif hjá rottum við 2.000 mg/kg skammt. Ekki eru áhrif á frjósemi og þroska afkvæma fyrir/eftir fæðingu hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Magnesiumsterat
Maíssterkja
Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkissskel:
Títantvíoxíð (E171)
Gelatína

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

250 mg: 5 ár.
500 mg: 4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Þynnupakkning (PVC/ál):
250 mg: 25, 50, 75, 98, 100 hylki.
500 mg: 25, 50, 75, 100 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/14/034/01-02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. júní 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. nóvember 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. september 2026.