

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ursofalk 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder 500 mg ursodeoksykolsyre (UDCA).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med delestrek på begge sider. Tablettene kan deles i like store deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

Primær biliær kolangitt.

Pediatrisk populasjon:

Ursofalk tabletter er indisert til barn i alderen 6 år - 18 år med hepatobiliær lidelse forbundet med cystisk fibrose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienter som veier mindre enn 47 kg eller som har problemer med å svelge dette legemidlet, kan i stedet bruke Ursofalk kapsler eller mikstur.

Dosering:

Til oppløsning av symptomatiske, røntgentette gallestener med eller uten forutgående ekstrakorporal sjokkbølgelitolitotripsi:

Den daglige dosen tilpasses kroppsvekten og bør være mellom 10 – 12 mg/kg kroppsvekt daglig, delt opp i to doser.

Ved behandling med UDCA forutsettes en fungerende galleblære.

Det tar vanligvis 6 - 24 måneder å løse opp gallesteinene. Hvis gallesteinene ikke har blitt mindre etter 12 måneder, bør behandlingen avsluttes.

Behandling av primær biliær kolangitt (PBC):

Daglig dose tilpasses kroppsvekten og bør være 12 – 16 mg ursodeoksykolsyre per kg kroppsvekt.

De første 3 månedene av behandlingen bør inntak av tablettene fordeles utover dagen. Ved forbedring av leverfunksjonsverdiene kan den daglige dosen inntas én gang daglig, om kvelden.

Kroppsvekt (kg)	Daglig dose (mg/kg kroppsvekt)	Filmdrasjerte tabletter			
		Dosering de første 3 månedene			Dosering etter de 3 første månedene
		Morgen	Middag	Kveld	Kveld (1 gang daglig)
47-62	12-16	½	½	½	1 ½
63-78	13-16	½	½	1	2
79-93	13-16	½	1	1	2 ½
94-109	14-16	1	1	1	3
> 110		1	1	1 ½	3 ½

Det er ingen restriksjoner på varighet av behandling med dette legemidlet ved denne indikasjonen.

Hos pasienter med primær biliær kolangitt kan det i sjeldne tilfeller oppstå en forverring av symptomene i begynnelsen av behandlingen, f.eks. kløe. Dersom dette skjer, kan behandlingen fortsette med en ½ tablett eller 1 kapsel (inneholdende 250 mg ursodeoksykolsyre) Ursofalk daglig, og deretter kan den daglige dosen gradvis økes (hver uke økes den daglige dosen med en ½ tablett eller 1 kapsel) inntil anbefalt daglig dose.

Aminstrasjonsmåte:

De filmdrasjerte tablettene kan deles, men delene skal svelges uten å tygges eller knuses, med rikelig væske. Det er viktig at tablettene tas regelmessig.

Hvis den daglige dosen skal inntas i ett, bør det fortrinnsvis skje om kvelden.

Pediatrisk populasjon

Barn med cystisk fibrose i alderen 6 år til under 18 år:

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

Kroppsvekt (kg)	Daglig dose (mg/kg kroppsvekt)	Ursofalk 500 mg filmdrasjert tablett		
		Morgen	Midt på dagen	Kveld

20 – 29	17-25	½	--	½
30 – 39	19-25	½	½	½
40 – 49	20-25	½	½	1
50 – 59	21-25	½	1	1
60 – 69	22-25	1	1	1
70 – 79	22-25	1	1	1½
80 – 89	22-25	1	1½	1½
90 – 99	23-25	1½	1½	1½
100 – 109	23-25	1½	1½	2
>110		1½	2	2

4.3 Kontraindikasjoner

Ursofalk 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 tabletter 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 responderer eller ikke responderer på behandling av primær biliær kolangitt, vil denne overvåkingen også fremme tidlig påvisning av

mulig svekkelse av leveren, spesielt hos pasienter med svært 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 tabletter 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.

Kvinnelige pasienter som tar Ursofalk for å løse opp gallestener bør bruke effektive ikke-hormonelle prevensjonsmidler, da hormonelle p-piller kan øke biliær litiasis (se pkt 4.5 og 4.6).

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.

Hos pasienter med PBC hender det i sjeldne tilfeller at symptomene forverres i starten av behandlingen, for eksempel at kløen øker. I slike tilfeller bør dosen reduseres til ½ tablett Ursofalk 500 mg eller 1 kapsel Ursofalk 250 mg daglig, og deretter økes gradvis igjen som beskrevet i pkt 4.2.

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

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Ursofalk tabletter 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 tabletter.

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 gallesyre er det teoretisk mulig at absorpsjonen av andre lipofile stoffer kan påvirkes.

I enkelte tilfeller kan Ursofalk tabletter redusere absorpsjonen av ciprofloksasin.

Ursodeoksykolsyre har vist å redusere den høyeste konsentrasjonen i plasma C_{max} og areal under kurven (AUC) av kalsiumantagonisten nitrendipin hos friske frivillige. 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 Fertilitet, 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 tabletter 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 tabletter 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 tabletter skal avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ursofalk 500 mg filmdrasjerte tabletter 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 500 mg filmdrasjerte tabletter 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
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Bløt avføring eller diaré	Kraftige smerter i øvre høyre del av magen under behandling av PBC	Kvalme, oppkast
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Kalsifisering av gallestein, dekompenisering av levercirrhose ¹	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		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.

Ytterligere informasjon angående en spesiell gruppe:

Høyere grad av alvorlige bivirkninger er rapportert hos pasienter med primær skleroserende cholangitt som ble behandlet med høye doser ursodeoksykolsyre (28-30 mg/kg/dag) i lange perioder (såkalt off-label forskrivning).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gallesyrepreparater og leverterapi. ATC-kode: A05AA02 og A05B

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

Hos pasienter med røntgentette gallestein øker tilførsel av UDCA løseligheten av kolesterol i gallen. Dette oppnås gjennom en økning i både mengden UDCA i gallen og det totale

galle volumet. 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*.

Pediatrik 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 bevis 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

Peroralt administrert UDCA absorberes raskt gjennom passiv transport i jejunum og øvre delen av ileum i tynntarmen og gjennom aktiv transport i nedre delen av ileum i tynntarmen. Absorpsjonsgraden er doseavhengig og reduseres med økt dose. Etter absorpsjon blir gallesyren nesten fullstendig konjugert med aminosyrene glycin eller taurin i leveren og utskilles senere med gallen. Første passasje metabolisme i leveren skjer i intervallet 50-75%.

Avhengig av daglig dose og underliggende sykdom eller leverens tilstand akkumuleres den mer hydrofile ursodeoksikolsyren i gallen. Samtidig har man observert en reduksjon av andre mer lipofile gallesyrer.

Ved hjelp av tarmbakterier skjer det en ufullstendig nedbrytning til 7-ketolithokolsyre og lithokolsyre.

Biologisk halveringstid for UDCA er 3,5-5,8 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av enkel og gjentatt dosetoksitet, gentoksitet samt karsinogent potensiale.

Levertoksiske effekter observert på aper ved høye UDCA-doser skyldtes sannsynligvis metabolitten lithokolsyre, som hos aper, i motsetning til hos mennesker, ikke ble detoksifisert (se avsnitt 5.2). Klinisk erfaring med de terapeutiske indikasjonene tyder på at de levertoksiske effektene mangler tydelig relevans hos mennesker.

Reproduksjonsstudier på dyr har vist at UDCA har embryotoksisk effekt hos kaniner (fra en dose på 100 mg/kg) samt teratogene effekter hos rotter ved en dose på 2000 mg/kg. Fertilitet og peri-/postnatal utvikling hos avkommet ble ikke påvirket hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Magnesiumstearat

Polysorbat 80

Povidon K25

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silika, kolloidal vannfri

Krysspovidon (type A)

Talkum

Tablettdrasjering:

Talkum

Hypromellose

Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler for oppbevaring.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister med gjennomskinnelig, fargeløs PVC/PVDC film, sammensveiset mot aluminiumfolie.

Pakningsstørrelser:

Pakninger med 50 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7162

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