

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ursogrix, 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg ursodeoksükoolhapet.

INN. *Acidum ursodeoxycholicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valged želatiinist kõvakapslid (suurus 0), ligikaudu 21,7 mm x 7,64 mm. Kapsli sisu – valge või peaaegu valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Kolesteroolsapikivide lahustamine patsientidel:
 - kellel on üks või enam mittekontrastset (röntgennegatiivset) sapikivi, eelistatavalt diameetriga mitte üle 2 cm, ja sapipõis funktsioneerib normaalselt;
 - kes keelduvad kirurgilisest sekkumisest või kellel on kirurgilised protseduurid vastunäidustatud;
 - kellel kaksteistsõrmiksoole drenaaziga saadud sapi keemilisel analüüsil on näidatud kolesterooli üleküllastust.
 - täiendava ravimina enne ja pärast sapikivide purustamist ultraheli abil (litotripsia).
- Primaarne biliaarne kolangiit (ehk primaarne biliaarne tsirroos).

Lapsed

Tsüstilise fibroosiga seotud hepatobiliaarsed häired 6...18-aastastel lastel ja noorukitel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sapikivide lahustamine (üksi või kombineerituna litotripsiaga).

Soovituslik ööpäevane annus on 8...10 mg ursodeoksükoolhapet kg kehakaalu kohta, s.t. 2...4 kapslit, mis tuleb võtta koos toiduga järgnevalt:

- ööpäevane annus 2 kapslit: mõlemad kapslid õhtul koos toiduga;
- ööpäevane annus 3 kapslit: 1 kapsel hommikul ja 2 õhtul;
- ööpäevane annus 4 kapslit: 2 kapslit hommikul ja 2 õhtul.

Lahustamisprotsess selle ravimiga kestab, sõltuvalt kivide algsest suuruselt, 6 kuud kuni 2 aastat. Ravitoime õigeks hindamiseks on ravi alguses vajalik määrata olemasolevate kivide suurus ja seejärel kontrollida neid regulaarselt näiteks iga 3...4 kuu tagant röntgenülevõtte abil ja/või ultraheli uuringutega.

Patsientidel, kellel kivide suurus ravimi algannuse manustamisel ei ole pärast 6-kuulist ravi vähenenud, on soovitatav määrata kaksteistsõrmiksoole drenaažiga sapiteede litogeenne indeks. Kui sapi indeks on > 1,0, ei ole soodne ravitoime tõenäoline ja on parem kaaluda teisi sapikivide raviviise. Ravi tuleb jätkata 3...4 kuud pärast seda, kui ultraheliga on kinnitatud sapikivide täielik lagunemine.

Ravi lõpetamine

Ravi lõpetamine 3...4 nädalaga viib sapi supersaturatsiooni taastumisele ja pikendab ravikuuri kogupikkust. Ravi katkestamine kohe peale sapikivide lahustumist võib lõppeda nende taastekkega.

Primaarse biliaarse kolangiidi (PBC) ravi

I...III staadium

Ööpäevane annus sõltub kehakaalust ja võib olla 12...16 mg ursodeoksükoolhapet kg kehakaalu kohta (3...7 kapslit).

Ravi esimese 3 kuu jooksul tuleb seda ravimit võtta jagatud annustena päeva jooksul. Maksafunktsiooni näitajate paranedes võib ööpäevase annuse võtta ühe korraga öhtul.

Kehakaal (kg)	Ööpäevane annus (mg/kg kehakaalu kohta)	Kapslid			
		3 esimest kuud			järgnevalt
		hommik	lõuna	õhtu	õhtul (1 x ööpäevas)
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
Üle 110		2	2	3	7

IV staadium

Koos seerumi suurenenud bilirubiinisaldusega (> 40 µg/l, konjugeeritud) tuleb esialgu anda ainult pool tavalisest annusest (vt staadiumid I...III; ursodeoksükoolhapet 6...8 mg kilogrammi kehamassi kohta ööpäevas, vastab ligikaudu 2...3 kapslile).

Seejärel tuleb mitme nädala jooksul jälgida maksafunktsiooni (kord kahe nädala tagant 6 nädala jooksul). Kui ei esine maksafunktsiooni halvenemist (AF, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubiin) ja sügeluse suurenemist, võib annust suurendada tavapärase suuruseni. Kuid jällegi tuleb mitu nädalat hoolikalt jälgida maksafunktsiooni. Kui maksafunktsioon ei halvene, võib patsiendile manustada tavapärasest annust pikema aja jooksul.

Primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidele (IV staadium), kellel ei esine seerumi bilirubiinisalduse suurenemist, võib kohe manustada tavapärasest algannust (vt annustamine I...III staadiumi korral).

Kuid ka nendel juhtudel on vajalik hoolikalt jälgida maksafunktsiooni, nagu ülalpool on kirjeldatud. Primaarse biliaarse kolangiidi ravi tuleb maksafunktsiooni parameetrite (laboratoorsete) ja kliiniliste leidude põhjal regulaarselt hinnata.

Selle ravimi kasutamisel primaarse biliaarse kolangiidi korral ei ole ajalisi piiranguid.

Lapsed

Tsüstilise fibroosiga 6...18-aastased lapsed ja noorukid:

20 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2...3 annuseks, mida võib vajadusel edaspidi suurendada kuni 30 mg/kg/ööpäevas.

Kehakaal (kg)	Ööpäevane annus (mg/kg kehakaalu kohta)	Ursogrix 250 mg kõvakapslid		
		hommik	lõuna	õhtu
20...29	17...25	1	--	1
30...39	19...25	1	1	1
40...49	20...25	1	1	2
50...59	21...25	1	2	2
60...69	22...25	2	2	2
70...79	22...25	2	2	3
80...89	22...25	2	3	3
90...99	23...25	3	3	3
100...109	23...25	3	3	4
>110		3	4	4

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb manustada tervelt koos vähese koguse vedelikuga. Ravimit peab kasutama regulaarselt.

Kui patsiendil on kapsli suuruse tõttu raskusi selle allaneelamisega, võib vajadusel kapsli avada ja selle sisu segada näiteks jogurtiga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, sapphapete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- sapipõie või sapiteede äge põletik;
- sapiteede sulgus (ühissapijuha või sapipõiejuha oklusioon);
- sagedased sapikoolikute episoodid;
- röntgenkontrastsed kaltsifitseerunud sapikivid;
- sapipõie kontraktiilsuse häired.

Lapsed:

- Ebaõnnestunud portoenterostoomia või ilma hea sapivoolu taastumiseta biliaratreesiaga lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ursodeoksükoolhapet tohib kasutada ainult meditsiinilise järelevalve tingimustes.

Ravi esimese 3 kuu jooksul peab raviarst jälgima maksafunktsiooni näitajaid ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), ALP ja γ -GT iga nelja nädala järel, edasi iga 3 kuu järel. Peale selle, et jälgimine võimaldab kindaks teha ravile reageerivaid ja mitte reageerivaid PBC patsiente, aitab see varakult avastada ka võimalikku maksafunktsiooni langust, eriti kaugelarenenud staadiumis primaarse biliarise kolangiidiga patsientidel.

Kasutamisel sapikivide lahustamiseks

Ravi edukuse hindamiseks ja sapikivide võimaliku kaltsifitseerumise õigeaegseks avastamiseks tuleb sõltuvalt kivi suurusest teha 6...10 kuud pärast ravi algust sapipõie uuring (suukaudne koletsüstograafia) ja oklusioonide avastamiseks ultraheliuuring seisvas ja selili asendis.

Kui sapipõis ei ole röntgenülesvõttel visualiseeritav, samuti kaltsifitseerunud sapikivide, sapipõie häirunud kontraktiilsuse või sagedaste sapikoolikute korral, tuleb selle ravimi kasutamine lõpetada.

Naised, kes võtavad seda ravimit sapikivide lahustamiseks, peavad kasutama tõhusaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, sest hormonaalsed rasestumisvastased vahendid võivad suurendada sapikivide tekkeriski (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Kasutamisel kauglearenenud staadiumis PBC raviks

Väga harvadel juhtudel on täheldatud maksatsirroosi dekompenatsiooni, mis ravi katkestamise järgselt osaliselt taandus.

Primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel võivad harvadel juhtudel ravi alguses kliinilised sümptomid süveneda, nt võib suurendada sügelus. Sellisel juhul tuleb selle ravimi annust vähendada ühe 250 mg kapslini ööpäevas ja ajapikku annust astmeliselt suurendada soovitatava annuseni, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.

Kõhulahtisuse tekkimisel tuleb annust vähendada ja kõhulahtisuse püsimisel ravi lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seda ravimit ei tohi manustada samaaegselt kolestüramiini, kolestipooli või alumiiniumhüdroksiidi ja/või smektiiti (alumiiniumoksiidi) sisaldavate antatsiididega, sest need ained seovad Ursogrix'i sooles vähendades tema imendumist ning toimivust. Kui mõne nimetatud toimeainet sisaldava preparaadi manustamine on vajalik, tuleb seda võtta vähemalt 2 tundi enne või pärast Ursogrix'i manustamist.

See ravim võib suurendada tsüklosporiini imendumist soolest. Patsientidel, kes saavad tsüklosporiinravi, peab arst kontrollima tsüklosporiini kontsentratsiooni veres ning vajadusel reguleerima tsüklosporiini annust.

Kuna ursodeoksükoolhappe mõjutab sapphapete sekretsiooni, on teoreetiline võimalus, et teiste lipofiilsete ainete imendumine võib olla mõjutatud.

Üksikjuhtudel võib Ursogrix vähendada tsiprofloksatsiini imendumist.

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurenes selle ravimi (500 mg ööpäevas) ja rosuvastatiini (20 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel kergelt rosuvastatiini plasmakontsentratsioon. Selle koostoime kliiniline olulisus ja seos teiste statiinidega ei ole teada.

See ravim vähendab kaltsiumiantagonisti nitrendipiini maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) tervetel vabatahtlikel. Nitrendipiini ja Ursogrix'i samaaegsel manustamisel on ravitulemuse hoolikas jälgimine soovitatav. Vajalik võib olla nitrendipiini annuse suurendamine. Samuti on teatatud koostoimest dapsooniga koos selle ravitoime vähenemisega. Need ja *in vitro* andmed viitavad, et Ursogrix võib indutseerida tsütokroom P450 3A ensüüme. Kuid indutseerimist ei täheldatud hästi kavandatud koostoimete uuringus budesoniidiga, mis on tuntud tsütokroom P450 3A substraat.

Östrogeenhormoonid ja vere kolesteroolisisaldust langetavad ained nagu klofibraat, suurendavad hepaatilise kolesterooli sekretsiooni ja võivad seetõttu suurendada sapikivide tekkeriski vastupidiselt sellele ravimile, mida kasutatakse sapikivide lahustamiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adekvaatsed andmed Ursogrix'i kasutamisest rasedatel puuduvad. Loomkatsetes on ilmnunud reproduktsioonitoksiline toime varases tiinusperioodis (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi seda ravimit raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Fertiilses eas naised

Fertiilseid naisi tohib Ursogrix'iga ravida ainult juhul, kui kasutatakse adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid: soovitatakse kasutada mittehormonaalseid või madala östrogeenisaldusega suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid. Kuid patsientidel, kes kasutavad seda ravimit sapikivide lahustamiseks, tuleb kasutada tõhusaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, sest hormonaalsete suukaudsete rasestumisvastaste ravimite toimel võib suureneda sapikivide tekkerisk (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb rasedus välistada.

Imetamine

Üksikutel dokumenteeritud juhtumitel oli imetavatel naistel ursodeoksükoolhappe sisaldus rinnapiimas väga vähene ja kõrvaltoimete esinemine imikutel on ebatõenäoline.

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud selle ravimi mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Andmed selle ravimi kasutamise mõjust fertiilsusele inimestel puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ursogrix 250 mg kõvakapslid ei mõjuta või mõjutavad ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud järgmises esinemissageduse klassifikatsioonis: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Seedetrakti häired

Sage: püdel väljaheide ja kõhulahtisus.

Väga harv: primaarse biliaarse kolangiidi ravi ajal tekkinud tugev valu paremal ülakõhus.

Maksa-sapiteede häired

Väga harv: sapikivide kaltsifitseerumine; maksatsirroosi dekompanseerumine (kaugelearenenud primaarse biliaarse kolangiidi ravi ajal), mis pärast ravi lõpetamist osaliselt taandub.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Väga harv: urtikaaria.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel võib tekkida kõhulahtisus. Üldiselt ei ole teisi sümptomeid oodata, sest see ravim imendub annuse suurenedes üha halvemini ning eritub seega ühe suuremas koguses roojaga.

Spetsiifilisi vastumeetmeid ei ole vaja rakendada; kõhulahtisuse raviks kasutatakse sümptomaatilisi meetmeid vedeliku ja elektrolüütide tasakaalustamisega.

Lisateave patsientide erirühmadele

Selle ravimi pikaajaline kasutamine suurtes annustes (28...30 mg/kg/ööpäevas) primaarse skleroseeriva kolangiidiga (kinnitamata näidustus) patsientidel oli seostatav tõsiste kõrvaltoimete esinemise sagenemisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ravi, sapphapped ja nende derivaadid, ATC-kood: A05AA02

Sapphapped on kõige olulisemad sapi koostisosad ja neil on oma osa sapi tootmise stimuleerimises. Sapphapped on tähtsad ka kolesterooli lahustamisel sapis. Tervetel isikutel on kolesterooli ja sapphapete suhe sapis selline, et enamikul päeva ajast hoitakse kolesterool sapis lahustununa. Seega ei saa sapikive moodustuda (sapp ei ole litogeenne). Patsientidel, kellel on kolesterooli kivid sapipõies, on see suhe muutunud ja sapp on kolesterooliga üleküllastunud (sapp on litogeenne). Mõne aja jooksul võib see põhjustada kolesteroolikristallide sadenemist ja sapikivide moodustumist. See ravim muudab litogeense sapi mittelitogeenseks ja samuti lahustab aegamööda kolesteroolist sapikive.

Selle ravimi uuringud toime kohta kolestaasile kahjustunud sapiteede drenaažiga patsientidel ja maksatsirroosi ning tsüstilise fibroosiga patsientide kliinilistele sümptomitele on näidanud kiiret vähenemist kolestaatilistele sümptomitele veres (mõõdetakse aluselise fosfataasi (AF), gamma-GT ja bilirubiinisalduse suurenemist), sügeluse vähenemist ja samuti ka vähenenud väsimust enamikul patsientidel.

Lapsed

Tsüstiline fibroos

On saadaval kliinilised aruanded ursodeoksükoolhappe (UDCA) pikaajalisest kasutamiskogemusest 10 ja enama aasta jooksul hepatobiliaarsete häiretega seotud tsüstilise fibroosiga (CFAHD) lastel. On tõendus põhiseid andmeid, et UDCA-ravi alustamine CFAHD varajases staadiumis võib vähendada sapijuha proliferatsiooni, peatada histoloogilise kahjustuse progresseerumist ja isegi taandada hepatobiliaarseid muutusi. Ravi efektiivsuse tagamiseks tuleb alustada ravi UDCA-ga niipea kui hepatobiliaarsete häiretega seotud tsüstilise fibroosi diagnoos kinnitub.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub 60...80% ursodeoksükoolhapest tühisoolest ja niudesoole ülaosast passiivse, niudesoole lõpposast aktiivse resorptsiooni teel kiiresti.

Imendumise järel liigub ursodeoksükoolhappe maksa (märkimisväärne „esmise maksapassaaži efekt“) kus see konjugeeritakse glütsiini või tauriiniga ja seejärel eritatakse sapiteedesse. Vaid väike osa ursodeoksükoolhapest on tuvastatav süsteemses vereringes ja see eritub neerude kaudu. Välja arvatud konjugeerimine, ei metaboliseerita ursodeoksükoolhapet muul viisil. Kuid ainult väike osa suukaudselt manustatud ursodeoksükoolhapest konverteeritakse bakterite poolt 7-keto-litokoolhappeks või litokoolhappeks pärast iga enterohepaatilist ringet ja kaksteistsõrmiksooles toimub samal ajal ka bakteriaalne dekonjugeerimine.

Kuna ursodeoksükoolhappe, 7-keto-litokoolhappe ja litokoolhappe lahustuvad vees suhteliselt halvasti, eritub suur hulk sapi ning roojaga. Imendunud ursodeoksükoolhappe konjugeeritakse uuesti maksas; 80% kaksteistsõrmiksooles tekkinud litokoolhapest eritub roojaga, kuid alles jäänud 20% sulfaaditakse

imendumise järel maksas lahustumatuteks litokolüülkonjugaatideks, mis seejärel erituvad sapi ja roojaga. Imendunud 7-keto-litokoolhape redutseeritakse maksas kenodeoksükoolhappeks.

Litokoolhape võib põhjustada kolestaatilist maksakahjustust, kui maks ei suuda litokoolhapet sulfaatida. Kuigi mõnedel patsientidel on leitud maksas litokoolhappe sulfaatimise vähenenud võimet, ei ole esialgu kliinilisi tõendeid, mis vihjaks, et kolestaatiline maksakahjustus on seotud raviga ursodeoksükoolhappega.

Korduva annustamise järel saavutatakse ursodeoksükoolhappe püsikontsentratsioon sapis ligikaudu 3 nädalaga. Kuid ursodeoksükoolhappe kogu kontsentratsioon sapis ei ületa kunagi ligikaudu 60% kogu sapphapete kontsentratsioonist, isegi suurte annuste korral.

Ursodeoksükoolhappega ravi lõpetamise järel väheneb ursodeoksükoolhappe kontsentratsioon sapis pärast 1 nädalat kiiresti 5...10% püsikontsentratsioonist.

Ursodeoksükoolhappe bioloogiline poolväärtusaeg on 3,5 ... 5,8 ööpäeva.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse loomkatset ei ole näidanud toksilisi kahjustusi.

Krooniline toksilisus

Subkroonilise toksilisuse loomkatsetes ahvidega täheldati katseloomade gruppidel, kellele manustati ravimit suurtes annustes, hepatotoksilist toimet, mis seisnes funktsionaalsetes muutustes (kaasa arvatud maksaensüümide muutused) ning morfoloogilistes muutustes nagu näiteks proliferatiivsed nahud sapiteedes, põletikuliste piirkondade teke portaalpiirkonnas ja hepatotsellulaarse nekroosi esinemine. Neid toksilisi toimeid võib kõige enam seostada litokoolhappega, ursodeoksükoolhappe metaboliidiga, mida ahvidel - erinevalt inimesest - ei detoksifitseerita. Kliiniline kogemus kinnitab, et kirjeldatud hepatotoksilised toimed ei ole inimesel ilmselt olulise tähtsusega.

Kartsinogeenne ja mutageenne toksilisus

Pikaajalistes loomkatsetes hiirte ja rottidega ei ole täheldatud ursodeoksükoolhappe kartsinogeensust või mutageensust.

Reproduktiooni toksilisus

Loomkatsetes rottidega ilmnesid saba kaasasündinud väärarengud pärast ursodeoksükoolhappe annuse 2000 mg/kg kehakaalu kohta manustamist. Küülikutel ei täheldatud teratogeenset toimet, kuigi esines embrüotoksilisi toimeid (alates annusest 100 mg/kg kehakaalu kohta). Ursodeoksükoolhappe ei mõjutanud rottide viljakust ega kahjustanud järeltulijate peri- ja postnataalset arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis

Ränidioksiid (E 551)

Magneesiumstearaat (E 470B)

Kõva želatiinkapsel

Kapslikeha ja –kaane koostis

Titaandioksiid (E 171)

Želatiin (E 441)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blisterpakendis kapslid.

10 kapslit blisteris. 5, 6 või 10 blisterit (50, 60 või 100 kapslit) kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga

LV-1057, Lāti

8. MÜÜGILOA NUMBER

931817

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.02.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2019