

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

URSOSAN 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab toimeainena 500 mg ursodeoksükoolhapet.
INN. *Acidum ursodeoxycholicum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Peaaegu valged, piklikud õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, pikkus 17 mm ja laius 9 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kolesteroolsapikivide lahustamine sapipõies. Sapikivid ei tohi röntgenülesvõttel tekitada varju ega olla suurema läbimõõduga kui 15 mm ning sapipõies, vaatamata sapikividele, peab funktsioneerima. Primaarse biliaarse kolangiidi sümptomaatiline ravi eeldusel, et puudub dekompenseeritud maksatsirroos.

Lapsed

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ursosan sobib patsientidele kehakaaluga 47 kg ja üle selle. Patsientidele, kelle kehakaal on alla 47 kg, või patsientidele, kes ei suuda Ursosani tabletti alla neelata, võivad olla saadaval muud ursodeoksükoolhapet sisaldavad ravimvormid.

Annustamine

Erinevate näidustuste jaoks soovitatakse järgmist päevaannust:

Kolesteriinkivide lahustumiseks

Ligikaudu 10 mg ursodeoksükoolhapet kehakaalu kilogrammi kohta, mis vastab:

kuni 60 kg	1 õhukese polümeerikattega tablett
61 kuni 80 kg	1 ½ õhukese polümeerikattega tablett
81 kuni 100 kg	2 õhukese polümeerikattega tablett
üle 100 kg	2 ½ õhukese polümeerikattega tablett

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb võtta enne magamaminekut.

Tavaliselt lahustuvad sapikivid 6 ... 24 kuuga. Kui sapikivid ei ole 12 kuu jooksul mõõtnetelt vähenenud, tuleb ravi lõpetada. Ravi edukust tuleb hinnata ultraheli- või röntgenuuringul iga 6 kuu järel. Järelkontrollil tuleb kontrollida ega vahepeal ei ole kivid lubjastunud. Kui see on nii, tuleb ravi lõpetada.

Primaarse biliaarse kolangiidi (PBC) sümptomaatiline ravi

Ursodeoksükoolhappe ööpäevane annus sõltub kehakaalust ja võib olla 1 ½ kuni 3 ½ õhukese polümeerikattega tabletti (14 ± 2 mg ursodeoksükoolhapet kg kehakaalu kohta).

Ravi esimese 3 kuu jooksul tuleb Ursosani võtta jagatud annustena päeva jooksul. Maksafunktsiooni näitajate paranedes võib ööpäevase annuse võtta ühe korraga õhtul.

Kehakaal (kg)	Ursosan 500 mg õhukese polümeerikattega tablett				
	esimesed 3 kuud			järgnevalt	
	Hommik	Keskpäev	Õhtu	Õhtu (1 × Päevas)	
47–62	½	½	½	1 ½	
63–78	½	½	1	2	
79–93	½	1	1	2 ½	
94–109	1	1	1	3	
üle 110	1	1	1 ½	3 ½	

Ursosani kasutamine PBC-s võib jätkuda määramata ajaks.

Primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel võivad harvadel juhtudel ravi alguses kliinilised sümptomid halveneda nt nahasügelus tugevneda. Sellisel juhul tuleb ravi jätkata annusega ½ Ursosani polümeerikattega tabletti ööpäevas ning järg-järgult tõsta ööpäevast annust nädalas ½ polümeerikattega tableti kaupa kuni uuesti saavutatakse annus, mis oli annustamisskeemis ette nähtud.

Lapsed

Tsüstilise fibroosiga lapsed vanuses 6 ... 18 aastat

20 mg / kg / ööpäevas 2...3 jagatud annusena, vajadusel täiendavalt suurendada 30 mg / kg / ööpäevas.

Kehakaal (kg)	Ursosan 500 mg õhukese polümeerikattega tablett		
	Hommik	Keskpäev	Õhtu
20–29	½	-	½
30–39	½	½	½
40–49	½	½	1
50–59	½	1	1
60–69	1	1	1
70–79	1	1	1½
80–89	1	1½	1½

90–99	1½	1½	1½
100–109	1½	1½	2
üle 110	1½	2	2

Ursosani ei sobi alla 6-aastastele lastele oma tugevuse ja ravimvormi tõttu.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb koos vedelikuga tervelt alla neelata. Tablette tuleb võtta regulaarselt.

4.3 Vastunäidustused

Ursosan'i ei tohi kasutada järgmistel patsientidel:

- sapipõie või sapiteede ägeda põletiku korral
- sapiteede sulguse (ühissapijuha või sapipõiejuha oklusioon) korral
- sagedased sapikoolikute episoodid
- röntgenkontrastsed kaltsifitseerunud sapikivid
- sapipõie kontraktiilsuse häired
- ülitundlikkus sapphapete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Lapsed

Ebaõnnestunud portoenterostoomia või ilma hea sapivoolu taastumiseta biliaaratreesiaga lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ursosan tuleb võtta meditsiinilise järelevalve all.

Ursosan sobib patsientidele kehakaaluga 47 kg ja üle selle. Vähem kui 47 kg kehakaaluga patsientidele või patsientidele, kes ei saa Ursosani alla neelata, võivad olla kättesaadavad muud ursodeoksükoolhapet sisaldavad ravimvormid.

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

Kasutamisel kolesteriinkivide lahustamiseks

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

Ursosani tablette ei tohi kasutada, kui sapipõis ei ole röntgenülesvõttel visualiseeritav, samuti kaltsifitseerunud sapikivide, sapipõie häirunud kontraktiilsuse või sagedaste sapikoolikute korral.

Naised, kes kasutavad Ursosani sapikivide lahustamiseks, peavad kasutama tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit, kuna hormonaalsed kontratseptiivid võivad suurendada sapikivide tekkimist (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Kui seda kasutatakse kaugelearenenud staadiumis primaarse biliaarse kolangiidi raviks

Väga harvadel juhtudel on täheldatud maksatsirroosi dekompensatsiooni, mis osaliselt pärast ravi katkestamist taandus.

Primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel võivad harvadel juhtudel ravi alguses kliinilised sümptomid süveneda, nt võib nahasügelus tugevneda. Sellisel juhul tuleb ravi jätkata annusega ½ tabletti Ursosani ööpäevas ning seejärel järg-järgult tõsta kuni soovitatava annuseni, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.

Kui tekib kõhulahtisus, tuleb annust vähendada ja püsiva kõhulahtisuse korral tuleb ravi katkestada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ursosani ei tohi manustada samaaegselt kolestüramiini, kolestipooli või alumiiniumhüdroksiidi ja/või smektiiti (alumiiniumoksiidi) sisaldavate antatsiididega, sest need preparaadid seovad sooles ursodeoksükoolhapet ja halvendavad tema imendumist ning toimivust. Kui ühte nimetatud toimeainet sisaldava preparaadi manustamine peaks olema vajalik, tuleb seda võtta vähemalt 2 tundi enne või pärast Ursosani manustamist.

Ursodeoksükoolhape võib mõjutada tsüklosporiini imendumist soolest. Patsientidel, kes saavad tsüklosporiinravi, peab arst kontrollima tsüklosporiini kontsentratsiooni veres ning vajadusel reguleerima tsüklosporiini annust.

Üksikjuhtudel võib ursodeoksükoolhape vähendada tsiprofloksatsiini imendumist.

Kliinilises uuringus, kus osalesid terved vabatahtlikud, tõstis ursodeoksükoolhape (500 mg / ööpäevas) ja rosuvastatiini (20 mg / ööpäevas) samaaegne kasutamine kergelt rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni. Selle koostoime kliiniline tähtsus ja seos teiste statiinidega ei ole teada.

Ursodeoksükoolhape vähendab tervetel vabatahtlikel kaltsiumi antagonistide nitrendipiini plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC). Soovitatav on hoolikalt jälgida nitrendipiini ja ursodeoksükoolhappe samaaegse kasutamise tulemusi. Nitrendipiini annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Teatatud on ka koostoimest dapsooniga koos selle terapeutilise toime vähenemisega. Need tähelepanekud koos *in vitro* leidudega võivad viidata sellele, et ursodeoksükoolhape 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 ursodeoksükoolhappele, mida kasutatakse sapikivide lahustamiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed ursodeoksükoolhappe kasutamisest rasedatel on limiteeritud või puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilist toimet varases tiinusperioodis (vt lõik 5.3). Ursosan'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Fertiilseid naisi tohib ursodeoksükoolhappega ravida ainult juhul, kui kasutatakse adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid: soovitatakse kasutada mittehormonaalseid või madala östrogeenisaldusega suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid. Kuid patsientidel, kes võtavad Ursosani'i sapikivide lahustamiseks, tuleb kasutada tõhusaid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, sest hormonaalsete suukaudsete rasestumisvastaste ravimite toimel võib suurendada sapikivitõve tekkeriski. Enne ravi alustamist tuleb rasedus välistada.

Imetamine

Vähemal dokumenteeritud juhtudel on leitud, et ursodeoksükoolhappe sisaldus rinnapiimas on väga väike ja rinnaga toidetavatel imikutel ei ole tõenäoliselt kõrvaltoimeid oodata.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näidanud ursodeoksükoolhappe mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Andmed ursodeoksükoolhappe kasutamise mõjust inimeste fertiilsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ursodeoksükoliinhape ei oma märkimisväärsed toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamine põhineb esinemissageduse järgmistel kriteeriumitel:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv $< 1/10000$

Teadmata ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Seedetrakti häired

Kliinilistes uuringutes on seoses ursodeoksükoolhappe-raviga sageli teatatud puderjast roojast või kõhulahtisusest. Väga harva on primaarse biliaarse kolangiidi ravi ajal tekkinud tugev valu paremal ülakõhus.

Maksa-sapiteede häired

Ravi ursodeoksükoolhappega võib harva tekitada sapikivide kaltsifitseerumist. Kaugelearenenud primaarse biliaarse kolangiidi ravi ajal on väga harva täheldatud maksatsirroosi dekompanseerumist, mis osaliselt pärast ravi lõpetamist taandub.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harva on esinenud urtikaariat.

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 on üleannustamisel teiste sümptomite teke vähetõenäoline, kuna suuremate annuste korral väheneb ursodeoksükoolhappe imendumine ja seetõttu eritub suurem kogus roojaga.

Spetsiifilised vastumeetmed ei ole vajalikud, kõhulahtisuse tagajärgi tuleb ravida sümptomaatilisel vedeliku ja elektrolüütide tasakaalustamisega.

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Ursodeoksükoolhappe suurte annuste (28-30 mg / kg / ööpäevas) pikaajalist kasutamist primaarse skleroseeriva kolaginiidiga patsientidel (kinnitamata näidustus) seostati tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse tõusuga.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: sapiteede ja maksa ravi; sapphapped ja nende derivaadid ATC-kood: A05AA02

Ursodeoksükoolhapet esineb väikestes kogustes inimese sapis.

Suukaudsel manustamisel vähendab ursodeoksükoolhappe sapi küllastatust kolesterooliga, kuna ta pärsib kolesterooli imendumist soolest ning vähendab sapiga erituva kolesterooli hulka.

Kolesteriinkivide lõhustumine toimub tõenäoliselt kolesterooli järk-järgulise disperseerumise ning vedelate kristallide moodustumise tagajärjel.

Ursodeoksükoolhappe toime kolestaatiliste- ja maksahaiguste korral põhineb seniste teadmiste põhjal tõenäoliselt lipofiilsete, detergendaalsete, toksiliste sapphapete osalisel väljavahetamisel hüdrofiilse, tsütoprotektiivse, mittetoksilise ursodeoksükoolhappe vastu, maksaraku sekretoorse võime paranemisel ja immuunregulatoorsetel protsessidel.

Lapsed

Tsüstiline fibroos

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub ursodeoksükoolhappe tühisoollest ja niudesoole ülaosast passiivse, niudesoole lõpposast aktiivse resorptsiooni teel kiiresti. Preparaadi imendumismäär on üldiselt 60...80%. Pärast imendumist allub sapphappe maksas peaaegu täielikult konjugatsioonile aminohapete glütsiini ja tauriiniga ning eritub seejärel sapis. Esmase maksapassaaži kliirens on kuni 60%.

Sõltuvalt ööpäevasest annusest ja põhjuslikust häirest või maksa seisundist koguneb sappi rohkem hüdrofiilsem ursodeoksükoolhappe. Samal ajal täheldatakse teiste rohkem lipofiilsete sapphapete suhtelist langust.

Sooles toimub bakterite toimel osaline lagunemine 7-ketolitokoolhappeks ja litokoolhappeks. Litokoolhappe on hepatotoksiline ning indutseerib mitmetel katseloomaliikidel maksa parenhüümi kahjustust. Inimesel imendub temast vaid väga väike osa. See osa sulfürüülitakse ning seeläbi detoksifitseeritakse maksas ja väljutatakse siis jälle biliaarselt ja lõpuks fekaalselt. Ursodeoksükoolhappe bioloogiline poolväärtusaeg on 3,5 ... 5,8 ööpäeva.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse loomkatsetes 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 nähud 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. *In vitro* ja *in vivo* genotoksilised uuringud ursodeoksükoolhappega olid negatiivsed..

Reproduktsiooni 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

Tableti sisu

Maisitärklis

Maisitärklis, eelželatiniseeritud

Naatriumitärklisglükolaat A (E468)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Hüpromelloos 6 (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PVDC / Al-blister pappkarbis.

Pakendi suurused: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praha 4

Tšehhi Vabariik

8 MÜÜGILOA NUMBER

968018

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.07.2018

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2018