

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

URSOSAN, 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 kõvakapsel sisaldab 250 mg ursodeoksükoolhapet.

INN. *Acidum ursodeoxycholicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Ravimi kirjeldus: valged, graanuleid sisaldavad želatiinist kõvakapslid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kolestaasiga kulgevad kroonilised maksahaigused (nt primaarne biliaarne tsirroos) eeldusel, et puudub dekompenseeritud maksatsirroos.

Kolesteroolsapikivide lahustamine sapipõies.

Lapsed

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Primaarne biliaarne tsirroos

Ursodeoksükoolhappe ööpäevane annus on 10...15 mg/kg kehakaalu kohta jagatud 2...3 annuseks.

Soovitatakse järgmist manustamist:

Kehakaal	Ööpäevane annus hommikul	lõunal	õhtul
34 ... 50 kg	2 kapslit	1	- 1
51 ... 65 kg	3 kapslit	1	1 1
66 ... 85 kg	4 kapslit	1	1 2
86 ... 110 kg	5 kapslit	1	2 2
üle 110 kg	6 kapslit	2	2 2

Primaarse biliaarse tsirroosiga patsientidel võib harvadel juhtudel ravi algul esineda kliinilise sümptomaatika halvenemine, nt nahakiheluse tugevnemine. Niisugusel juhul jätkata ravi 1 kapsliga ööpäevas ning suurendada annust järk-järgult (päevase annuse suurendamine nädalas 1 kapsli võrra), kuni jõutakse jälle annustamisskeemis ette nähtud annuseni.

Kolesteroolsapikivide lahustamine sapipõies.

Sapikivide lahustamiseks täiskasvanutel on soovitatav annus vastavalt patsiendi kehakaalule 10 mg/kg/päevas.

Kogu päevane annus tuleb võtta ühekordse manustamisena enne magamaminekut. Kapslid tuleb ilma närimata ja piisava koguse vedelikuga tervena alla neelata. Ravimit tuleb võtta regulaarselt.

Kehakaal Ursodeoksükoolhappe Kapslite arv

kuni 60 kg	500 mg	2
kuni 80 kg	750 mg	3
kuni 100 kg	1000 mg	4
üle 100 kg	1250 mg	5

Ravi kestvus ja efektiivsus sõltuvad sapikivide suurusest ja patsiendipoolsest koostööst – ravi võib kesta poolest aastast kuni 2 aastani. Kui sapikivide vähenemist ei ole aasta jooksul saavutatud, ei ole soovitatav ravi jätkata. Ravi esimese kolme kuu jooksul on vajalik kontrollida patsiendi seerumi aminotransferaase regulaarselt iga 4 nädala järel. Kui peaks ilmne mingeid patoloogilisi leide, on soovitatav Ursosan'i annust kuni näitade möödumiseni vähendada. Lahustumise käiku tuleb jälgida ultrasonograafia vähemalt 6-kuuliste intervallidega. Parema raviefekti saavutamiseks jätkata ravi Ursosan'iga pärast sapikivide lahustumist 3 kuu vältel tagamaks, et lahustumine on kindel.

Lapsed

Kolesteroolsapikive esineb lastel harva. Üldiselt on soovitatav annustada 10...20 mg/kg ööpäevas. Suurem annus peaks kompenseerima väiksemat imendumist sooltest.

Tsüstilise fibroosiga seotud hepatobiliaarsete häiretega 6...18-aastased lapsed: 20 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2...3 annuseks, mida võib vajadusel edaspidi suurendada kuni 30 mg/kg/ööpäevas.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

Ursosan'i ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

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

Lapsed

Ebaõnnestunud portoenterostoomia või ilma hea sapivoolu taastumiseta biliaratreesiaga lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimit tohib kasutada ainult meditsiinilise järelevalve tingimustes.

Maksaensüümide (AST (SGOT), ALT (SGPT) and γ -GT) aktiivsust tuleb kontrollida kogu ravi jooksul 4-nädalaste intervallidega esimese kolme kuu jooksul, hiljem iga kolme kuu järel. Peale selle, et jälgimine võimaldab kindaks teha ravile reageerivaid ja mitte reageerivaid primaarse biliaarse tsirroosiga patsiente, aitab see varakult avastada ka võimalikku maksafunktsiooni langust, eriti kaugelearenenud staadiumis primaarse biliaarse tsirroosiga patsientidel.

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

Kasutamisel kolesteroolsapikivide lahustamiseks: Et hinnata ravi ja kontrollida võimalikku varajast konkrementide kaltsifikatsiooni, tuleb 6...10 kuu möödudes (vastavalt konkrementide suurusele) läbi viia sapipõie uuring (suukaudne koletsüstograafia) ja oklusioonide avastamiseks ultraheliuuring seisvas ja selili asendis.

Kasutamisel kaugelearenenud staadiumis primaarse biliaarse tsirroosi raviks: väga harvadel juhtudel on täheldatud maksatsirroosi dekompensatsiooni, mis ravi katkestamise järgselt osaliselt taandus.

Kõhulahtisuse tekkimisel tuleb annust vähendada ja kõhulahtisuse püsimisel ravi lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kolestüramiini ja kolestipooli tüüpi antilipideemilised ained ja alumiiniumvesinikoksiidi ja/või smektiiti (savimineraali) sisaldavad antatsiidid võivad vähendada ursodeoksükoolhappe imendumist ja seega vähendada Ursosan'i toimet.

Kui ühte nimetatud toimeainet sisaldava preparaadi manustamine peaks olema vajalik, tuleb jälgida, et manustamine toimuks intervalliga vähemalt 2 tundi enne või pärast seda.

Ravim võib suurendada tsüklosporiini imendumist seedekulglast ja seetõttu on soovitatav jälgida tsüklosporiini taset patsientidel, keda ravitakse samaaegselt ka Ursosan'iga ning vajadusel annust kohaldada.

Ursodeoksükoolhappe vähendab kaltsiumikanalite blokaatori nitrendipiini maksimaalset kontsentratsiooni plasmas (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera-alust pindala (AUC).

Kirjeldatud on ka koostoimet dapsooni terapeutilise toime vähenemisega. Need tähelepanekud koos *in vitro* leidudega võivad viidata sellele, et ursodeoksükoolhappe võib indutseerida tsütokroom P450 3A ensüüme.

Kontrollitud kliinilised uuringud on aga näidanud, et ursodeoksükoolhappel puudub oluline tsütokroom P450 3A ensüüme indutseeriv toime.

Üksikjuhtudel võib Ursosan vähendada tsiprofloksatsiini imendumist.

Östrogeenhormoonid ja vere kolesteroolisisaldust langetavad ained nagu klofibraat, võivad suurendada sapikivitõve tekkeriski vastupidiselt ursodeoksükoolhappele, mida kasutatakse sapikivide lahustamiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adekvaatsed andmed ravimi kasutamisest rasedatel puuduvad. Loomkatsetes on ilmnenud teratogeenne toime ursodeoksükoolhappe kasutamisel 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 suureneeda sapikivitõve tekkerisk. Enne ravi alustamist tuleb rasedus välistada..

Imetamine

Ei ole teada, kas ursodeoksükoolhappe eritub rinnapiima ja seetõttu ei tohi imetamise ajal ravimit kasutada. Ravi vajadusel tuleks imik rinnast võõrutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemisele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool loeteldud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA-esinemissageduse konventsiooni alusel

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

Kliinilistes uuringutes on seoses ursodeoksükoolhappe-raviga sageli teatatud puderjast roojast või kõhulahtisusest.

Väga harva on primaarse biliaarse tsirroosi ravi ajal tekkinud tugev valu paremal ülakõhus.

Maksa-sapiteede häired

Ravi ursodeoksükoolhappega võib harva tekitada sapikivide kaltsifitseerumist.

Kaugelearenenud primaarse biliaarse tsirroosi ravi ajal on väga harva täheldatud maksatsirroosi dekompenseerumist, 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel tekib kõhulahtisus. Üldiselt ei ole teisi sümptomeid oodata, sest ursodeoksükoolhappe imendumine suureneb üha halvemini ning eritub seega ühe suuremas koguses roojaga.

Spetsiifilisi vastumeetmeid ei ole vaja rakendada; kõhulahtisuse raviks kasutatakse sümptomaatilisi meetmeid, vedelike ülekannet ja elektrolüütide reguleerimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ravimid sapijuhade ja maksahaiguste raviks, sapphappeid sisaldavad ravimid;
ATC-kood: A05AA02

Ursodeoksükoolhappe (UDCA) on kenodeoksükoolhappe 7-beeta epimeer, mis on hüdrofiilne sapphappe (esineb ka inimese sapis). Võrreldes teiste sapphappetega on ta peaaegu mitte-toksiline. Kolesteroolsapikivide lahustamise mehhanism ei ole täiesti selge. On ilmne, et UDCA vähendab kolesterooli kogust ja saturatsiooni sapis. See vähendamine on tingitud kolesterooli vähenenud sekretsioonist sappi. Lisaks sellele vähendab UDCA tõenäoliselt ka kolesterooli sünteesi maksas. Võib väheneda ka kolesterooli imendumine soolest. Kaks viimast mehhanismi ei ole inimestel veel tõestatud. UDCA peamine toime võib olla kolesterooli transpordi vähenemises hepatotsüütide sappi.

UDCA parandab nii kolestaasi kliinilisi kui laboratoorseid näitajaid, olenemata kolestaasi etioloogiast. Paljud autorid oletavad, et UDCA võib primaarse biliaarsirroosi korral lükata edasi komplikatsioone ja maksapuudulikkuse teket ja seega võimaldada maksatransplantatsiooni lõpliku ravilahendusena. UDCA biokeemilised ja füsioloogilised toimetehhanismid on siiani ebaselged.

Lapsed

Tsüstiline fibroos

On saadaval kliinilised aruanded UDCA pikaajalisest kasutamiskogemusest 10 ja enama aasta jooksul hepatobiliaarsete häiretega seotud tsüstilise fibroosiga (CFAHD) lastel.

On tõenduspõhiseid 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

UDCA imendub kiiresti pärast suukaudset manustamist, peamiselt peensoolest; eritub ulatuslikult maksa iileuse proksimaalses osas, seondub glütsiini ja tauriiniga ning eritub maksast sapiga. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub manustamise järgselt 30...60 minuti pärast. Kui kenodeoksükoolhappe manustamise järgselt moodustab aine 70...90% sapphapete koguhulgast, siis UDCA manustamisel moodustab aine ainult 50% sapphapete koguhulgast.

Peensooles de-konjugeeritakse ja de-hüdroksüleeritakse UDCA litokoolhappeks. See aine transporditakse maksa enterohepaatilise triskulatsiooni teel ning maksas re-transformeeritakse jälle kenodeoksükoolhappeks ja UDCA'ks. Eelnimetatud transformatsiooni arvestades tundub litokoolhappel olevat oluline roll UDCA'ga ravis. Litokoolhappe imendub osaliselt ja seondub sulfaataniiooniga, konjugeerub glütsiini ja tauriiniga ning eritub sapiga. Peensooles imenduvad need derivaadid ainult väikeses koguses; eritumine toimub roojaga ning on see efektiivseks mehhanismiks toksiliste sapphapete elimineerimisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus:

DL50 keskmine väärtus rottidel on >5 g/kg, hiirtel >10 g/kg ja koertel > 10 g/kg.

Ala-äge toksilisus:

Esimeses osas manustati rottidele suukaudselt annuseid vahemikus 0,5 g/kg kuni 4 g/kg 5 nädala jooksul. Märkimisväärseid patoloogilisi või histopatoloogilisi annusest sõltuvaid muutusi ei täheldatud. Teises osas manustati parenteraalselt annuseid 62,5 mg/kg, 125 mg/kg, 250 mg/kg ja 500 mg/kg. Histopatoloogilisi muutusi (maksanekroos, kolangiit, raku proliferatsioon, sidekudede ja väikeste sapijuhade proliferatsioon, neeruabstsess) täheldati annustes 125 mg/kg ja enam.

Mutageensus:

Mutageenseid omadusi uuriti järgmiste testidega: pöörduv mutatsioon, mikronukleuse test, kromosomaalne aberratsioon, hiire lümfoomi mutatsioon.

Ursosan'il ei ole tõestatud mutageenset toimet.

Kantserogeensus:

Hiirtele manustati 2-aastase uuringu käigus annuseid 25, 150 ja 1000 mg/kg/päevas.

Kuni annusteni 150 mg/kg/päevas ei täheldatud kasvajat esinemissageduse muutusi.

Reproduktsiooni toksilisus

Loomkatsetes rottidega ilmesid saba kaasasündinud väärarengud pärast annuse 2000 mg/kg kehakaalu kohta manustamist. Küülikutel ei täheldatud teratogeenset toimet, kuigi esines embrüotoksilisi toimeid (alates

annusest 100 mg/kg kehakaalu kohta). Ursodeoksükoolhape ei mõjutanud rottide viljakust ega kahjustanud järeltulijate peri- ja postnataalset arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

maisitärklis
prezelatenseeritud maisi tärklis
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesium stearaat
titaandioksiid
želatiin

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C originaalsisepakendis. Hoida valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVC blister, pakendi infoleht, kartongkarp
Pakendi suurus: 50 või 10 kapslit
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 1
140 00 Praha 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

369601

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012
/

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014