

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADURSAL<sup>®</sup> 150 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg ursodeoksikoolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: valkoinen, kuperapintainen, jakourteinen ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka paino on 403 mg, halkaisija noin 11 mm ja korkeus noin 5 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Krooniset kolestaattiset maksasairaudet, kuten primaari biliaarinen kirroosi, primaari sklerosoiva kolangiitti tai krooninen aktiivinen hepatiitti.

Sappikivien liuotushoito sappikivitaudissa, kun useat pienet röntgennegatiiviset kivet täyttävät alle puolet sappirakosta tai kun yksittäisen röntgennegatiivisen sappikiven läpimitta on alle 20 mm. Sappikivien liuotushoito tulee kyseeseen erityisesti silloin, kun potilas kieltäytyy sappikivien leikkaushoidosta tai kun leikkaukseen liittyvät riskit ovat suuret.

Kolekystektomian jälkeiset dyspeptiset vaivat ja kivut.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Krooniset kolestaattiset maksasairaudet: 10–15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa useita vuosia.

Sappikivien liuotushoito: 8–10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen, joista toinen on otettava myöhään illalla. Jos laskettua vuorokausiannosta ei voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan, on suurempi annos otettava illalla. Liuotushoidon tehoa on syytä seurata sappiröntgen- tai ultraäänitutkimuksella 6 kuukauden välein.

Sappikivien täydellinen liukeneminen saattaa vaatia jopa kahden vuoden hoitoajan. Kivien liuettua täysin Adursal-hoitoa on syytä jatkaa vielä 3–4 kuukautta kivien uusiutumisen estämiseksi.

Kolekystektomian jälkeiset dyspeptiset vaivat ja kivut: 1 tabletti (150 mg) kahdesti vuorokaudessa.

Tabletit tulee ottaa aterian yhteydessä, ja ne on nieltävä kokonaisina tai puolitettuina.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ursodeoksikoolihapolle tai apuaineelle.

Ekstrahepaattinen kolestaasi, munuaisten vajaatoiminta, maksakirroosin terminaalivaihe (primaarin biliaarisen kirroosin neljäs vaihe), aktiivinen ulkustauti, uusiutuva sappikoliikki, akuutti sappirakon tai -teiden tulehdus.

Sappikivien liuotushoitoon ei tule ryhtyä, jos potilaalla on sappitiehyen tukos tai ahtaus tai huonosti toimiva sappirakko, johon ei sappiröntgentutkimuksessa saada menemään riittävästi röntgenvarjoainetta. Liuotushoidon vasta-aihe on myös yksittäisen sappikiven suuri koko (läpimitta yli 20 mm). Liuotushoito ei myöskään tule kyseeseen, jos sappikivet ovat röntgenpositiivisia tai mahdollisia pigmenttikiviä.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toimintakokeita (S-ASAT, S-ALAT, S-GT) pitää seurata neljän viikon välein ensimmäisten kolmen kuukauden aikana hoidon aloituksesta, ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein. Näin voidaan paitsi tunnistaa potilaat, jotka saavat tai eivät saa vastetta hoidolle, myös havaita varhaisessa vaiheessa mahdollinen maksan toiminnan heikkeneminen, etenkin pitkälle edennyttä primaaria biliaarista kirroosia sairastavilta potilailta.

Kolesterolia sisältävien sappikivien liuotus: Sappirakko pitää kuvata (oraalinen kolekystografia) yleis- ja okklusiokuvien (ultraäänikontrolli) saamiseksi seisten ja makuulla 6–10 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Näin pystytään arvioimaan hoidon tehoa sekä havaitsemaan ajoissa sappikivien mahdollinen kalkkiutuminen.

Kun sappikivet liuotushoidon aikana pienenevät, ne saattavat lähteä liikkeelle ja aiheuttaa sappiteiden obstruktio- ja tulehdustiloja.

Ursodeoksikoolihappoa ei pidä käyttää, jos sappirakko ei näy röntgenkuivissa, sappikivet ovat kalkkiutuneet, sappirakon supistuminen on häiriintynyt tai sappikoliikki on toistuva.

Pitkälle edennyt primaari biliaarinen kirroosi: Hyvin harvoissa tapauksissa on havaittu maksakirroosin pahenemista ursodeoksikoolihappohoidon aikana. Kirroosi parani osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

Ellei sappikiviä liuottavaa vaikutusta ilmene vuoden kuluessa, hoidon jatkaminen on todennäköisesti tuloksetonta.

Jos potilaalle ilmaantuu ripulia, Adursal-annosta pitää pienentää. Jos ripuli jatkuu pitkään, pitää Adursal-hoito lopettaa.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaat, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, eivät saa käyttää tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kolestipolia, kolestyramiinia, alumiinihydroksidia tai -oksidia sisältäviä antasideja, muita alumiinia tai magnesiumia sisältäviä lääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka sitovat sappihappoja suolistossa, ei pidä antaa samanaikaisesti Adursal-tablettien kanssa, koska ne saattavat estää lääkkeen imeytymistä. Jos tällaisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti yhdessä Adursal-tablettien kanssa, pitää lääkkeiden oton välillä pitää vähintään 2 tunnin tauko.

Estrogeenihormonit ja kolesterolin erityistä sappeen lisäävät lääkkeet heikentävät Adursal-tablettien kolesterolikiviä liuottavaa vaikutusta, koska ne lisäävät sappen kolesterolisaturaatiota.

Adursal voi lisätä siklosporiinin imeytymistä suolistosta. Jos potilas käyttää siklosporiinia, pitää siklosporiinin pitoisuutta seerumissa seurata ja tarvittaessa muuttaa siklosporiinin annosta.

Yksittäistapauksissa Adursal voi vähentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Ursodeoksikoolihapon on osoitettu pienentävän nitrendipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) maksimipitoisuutta plasmassa ( $c_{max}$ ) ja AUC-arvoa. Yhteisvaikutus, joka pienentää dapsonin terapeuttista tehoa, on myös raportoitu. Em. havainnot yhdessä in vitro -tutkimusten tulosten kanssa voivat olla merkki siitä, että ursodeoksikoolihappo indusoi sytokromi P450 3A -entsyymejä. Kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että ursodeoksikoolihappo ei merkitsevästi indusoi CYP 3A -entsyymejä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Ursodeoksikoolihapon käytöstä raskauden, erityisesti sen ensimmäisen kolmanneksen, aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on todettu teratogeenista vaikutusta, kun altistus on tapahtunut tiineyden alkuvaiheessa (ks. kohta 5.3). Adursal-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana, paitsi jos saavutettu hyöty katsotaan mahdollisia riskejä suuremmaksi. Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä (ei-hormonaaliset ehkäisymenetelmät tai pieniannoksiset estrogeenivalmisteet ovat suositeltavia), jos he käyttävät Adursal-tabletteja.

Jos Adursal-valmistetta käytetään sappikiven liuotushoidossa, pitää käyttää ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, koska hormonaaliset ehkäisytabletit voivat lisätä sappikivien muodostumista. Raskaus pitää sulkea pois ennen Adursal-hoidon aloitusta.

Ei tiedetä, erittyykö ursodeoksikoolihappo äidinmaitoon. Siksi valmistetta ei tulisi käyttää imetyksen aikana. Jos Adursal-hoito on välttämätöntä, imetys tulee lopettaa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Adursal-tableteilla ei ole todettu olevan vaikutusta potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä puolesta seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1000$ )

Hyvin harvinainen / ei tiedossa ( $< 1/10\ 000$  / ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista)

Ruoansulatuselimistö:

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt yleisesti vaaleita ulosteita ja ripulia ursodeoksikoolihappohoidon aikana. Voimakasta oikeanpuoleista ylävatsakipua on esiintynyt hyvin harvoin hoidettaessa primaarista biliaarista kirroosia.

Maksa ja sappi:

Lievää korjautuvaa aminotransferaasien lisääntymistä on ilmennyt 0–2 %:lla hoidetuista potilaista.

Sappikivien kalkkiutumista voi ilmetä hyvin harvoin. Pitkälle edennyttä primaarista biliaarista kirroosia hoidettaessa on hyvin harvoissa tapauksissa havaittu maksakirroosin pahenemista ursodeoksikoolihappohoidon aikana, mutta tilanne korjautui osittain hoidon lopettamisen jälkeen.

Iho ja ihonalainen kudus:

Hyvin harvoin voi esiintyä urtikariaa.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voi ilmetä ripulia. Yleensä muita yliannostusoireita ei tule, koska ursodeoksikoolihappoa imeytyy sitä vähemmän, mitä suurempia annoksia on otettu, ja vastaavasti suurempia määriä poistuu ulosteiden mukana elimistöstä.

Erietyiset hoitotoimet eivät ole tarpeellisia. Ripuli tulee hoitaa oireenmukaisesti ja turvaten riittävä nesteiden saanti ja elektrolyyttitasapaino.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Sappihappovalmisteet, ursodeoksikoolihappo

**ATC-koodi:** A05AA02

Ursodeoksikoolihappo on fysiologinen sappihappo, jota on normaalisti pieniä määriä ihmisen sapessa (1–5 mol-% sappihapoista).

Ursodeoksikoolihappo vähentää ja syrjäyttää sapessa endogeenisiä sappihappoja, jotka hydrofobisina aineina vaurioittavat maksasoluja kolestaattisten sairauksien yhteydessä. Ursodeoksikoolihappo on hydrofiilinen, joten sillä ei ole vastaavaa maksatoksisuutta. On viitteitä myös siitä, että ursodeoksikoolihappo vähentäisi sytotoksisten T-solujen aiheuttamia kudonvaurioita primaarissa biliaarisessa kirroosissa. Adursal korjaa suurentuneita maksaentsyymiarvoja kaikissa intrahepaattisissa kolestaasitiloissa ja vaikuttaa edullisesti myös bilirubiinipitoisuuteen ja maksan histologiseen kuvaan. Keltaisuuden ja kutinan vähetessä potilaan subjektiivinen vointi paranee.

Adursal liuottaa kolesterolikiviä, joita suurin osa (yli 90 %) suomalaisilla todetuista sappikivistä on. Adursal-tableteilla ei ole liuottavaa vaikutusta pigmenttikiviin eikä kalkkiutuneisiin sappikiviin.

Sapen kolesteroli pysyy normaalisti liukoisena sappihappojen ja fosfolipidien vaikutuksesta. Niin sanotussa litogeenisessä sapessa kolesteroli on ylikyllästeistä suhteessa sappihappojen ja fosfolipidien määrään, mikä altistaa kolesterolikivien muodostumiselle. Adursal vähentää maksan kolesterolisynteesiä ja kolesterolin erittymistä sappeen. Kolesterolin suhteen

ylikillästeinen sappi muuttuu näin alikyllästeiseksi ja kykenee liuottamaan sappirakkoon muodostuneita kolesterolikiviä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ursodeoksikoolihappo vaikuttaa suolessa, maksassa ja sapen enterohepaattisessa kierrossa. Normaalisti ursodeoksikoolihappo poistuu elimistöstä pääosin ulosteeseen litokoolihapoksi metaboloituneena. Vain pieniä määriä erittyy munuaisten kautta. Hoidon aikana ursodeoksikoolihapon osuus sappinesteen sappihapoista suurenee noin 40 %:iin. Noin 90 % suun kautta annetusta ursodeoksikoolihaposta imeytyy pääosin ohutsuolen loppuosassa. Noin 50 % imeytyneestä ursodeoksikoolihaposta siirtyy ensikierron aineenvaihdunnassa maksaan, jossa aine konjugoituu glysiiniin tai tauriiniin ja erittyy sappeen. Suolistobakteerien vaikutuksesta ursodeoksikoolihappo irtoaa konjugaateistaan, jolloin osa siitä imeytyy uudelleen enterohepaattiseen kiertoon. Bakteerit hajottavat osan ursodeoksikoolihaposta litokoolihapoksi, joka erittyy ulosteen mukana sellaisenaan tai uudelleen imeytymisen jälkeen sulfatoiduttuaan maksassa.

Kroonisten kolestaasitilojen yhteydessä sairas maksa ei kykene uuttamaan sappihappoja verenkierrosta yhtä tehokkaasti kuin normaali maksa ja erittämään niitä sappeen. Tällöin suurempi osa endogeenisistä ja eksogeenisistä sappihapoista poistuu munuaisten kautta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei tietoa

# **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

Maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti, liivate, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, propyleeniglykoli

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C)

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 tablettia muovitölkissä (HDPE), muovikansi (LDPE)

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia

Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

# **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

8952

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.2.1985 / 7.1.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.2.2011