

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSOMED 150 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir URSOMED, etkin madde olarak 150 mg ursodeoksikolik asit (sığır safrası) içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Beyaz veya beyazımsı toz içeren, beyaz opak sert jelatin kapsül

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Dekompanse karaciğer sirozunun olmadığı durumlarda primer biliyer sirozun (primer biliyer kolanjit) tedavisinde,
- Safra taşı bulunmasına rağmen, safra kesesi fonksiyonlarının devam ettiği hastalarda, çapı 15 mm'den küçük ve X-ışını görüntülerinde gölgeli olmayan (radiolucent) kolesterol safra taşlarının eritilmesinde,
- Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde,
- Gebeliğin intrahepatik kolestazında,
- Kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### *Pozoloji:*

- Farklı endikasyonlar için önerilen günlük dozlar şunlardır:
- Primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde:  
Günlük dozaj  $14 \pm 2$  mg ursodeoksikolik asit/kg (vücut ağırlığı) (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)  
Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde,  
10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)

- Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde:  
10-15 mg/kg/gün (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)
- Gebeliğin intrahepatik kolestazında:  
10-20 mg/kg/gün (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)
- Kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde:  
6 yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde 20 mg/kg/gün (2-3 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde) gerektiğinde 30 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.
- Yutma zorluğu olan hastalarda ursodeoksikolik asidin süspansiyon formu kullanılabilir.

### ***Uygulama sıklığı ve süresi:***

- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

Her gece yatmadan önce kapsüller bir miktar sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Kolesterol safra kesesi taşlarının erimesi için genellikle 6 - 24 ay süreye ihtiyaç vardır. Eğer 12 aylık tedaviyi takiben safra taşı büyüklüğünde azalma olmamış ise, tedaviye devam edilmemelidir.

6 aylık aralarla, ultrason veya X-ışını ile tedavinin başarısı kontrol edilmelidir.

- Primer biliyer sirozu (PBS) semptomatik tedavisinde:

İlk 3 aylık tedavide, ursodeoksikolik asit gün içinde bölünmüş olarak alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz gece yatmadan önce bir defada alınabilir.

Primer biliyer sirozda ursodeoksikolik asitin kullanımı için bir süre kısıtlaması yoktur.

Primer biliyer sirozlu hastalarda, seyrek vakalarda, tedavi başlangıcında hastalığın semptomlarında (kaşıntı vb. gibi) kötüleşme görülebilir. Böyle bir durum meydana gelirse ursodeoksikolik asit tedavisine günde 1 kapsül ile devam edilir ve her hafta günlük doz 1 kapsül arttırılarak önerilen doza kadar çıkılır.

Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde, gebeliğin intrahepatik kolestazında, kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde kullanma sıklığı ve süresi hekimin kararma göre planlamalıdır.

### ***Uygulama Şekli:***

Kapsüller düzenli olarak alınmalıdır.

- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

Kapsüller, gece yatmadan önce bir miktar sıvı ile çiğnemenen yutulmalıdır.

- Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde :  
Kapsüller, bir miktar sıvı ile çiğnemenen yutulmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Karaciğer yetmezliği:**

‘Pozoloji ve uygulama şekli’ bölümünde yer alan “Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde” başlıklı dozaj önerilerine bakınız.

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir öneri bilinmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Ursodeoksikolik asidin kullanımında yaş sınırlaması yoktur. Ursodeoksikolik asit kullanımı vücut ağırlığına ve hastanın durumuna bağlıdır. 6 yaşın altındaki çocuklarda ursodeoksikolik asidin süspansiyon formu kullanılabilir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Ursodeoksikolik asit kullanımında yaş sınırlaması yoktur. Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriyatrik popülasyon için de geçerlidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

URSOMED aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ursodeoksikolik asit gibi safra asitlerine veya URSOMED’in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda.
- Safra kesesi ve/veya safra kanallarının akut inflamatuvar hastalıklarında,
- Safra kanalları tıkanıklığında (ana safra yolu veya kistik kanal tıkanıklığı),
- Sık biliyer kolik atakları,
- Radyopak kalsifiye safra kesesi taşı,
- Safra kesesi kontraktile bozukluğu,
- Safra kesesinin çalışmadığı durumlarda
- Aktif mide veya duodenal ülserleri olan hastalarda veya safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını engelleyen bağırsak veya hepatik bozukluklarla birlikte kullanılmamalıdır.

(ileal rezeksiyon ve stoma, bölgesel ileum iltihabı, ekstrahepatik ve intrahepatik kolestaz, şiddetli, akut ve kronik karaciğer hastalıkları)

- 6-18 yaş arası çocuklarda kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer bozukluklarda kullanıldığında, başarısız portoenterostomi veya biliyer atrezili çocuklarda safra kesesi iyileşmeme durumlarında .

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

URSOMED doktor kontrolü altında kullanılmalıdır.

Tedavinin ilk üç ayında, karaciğer fonksiyon testleri [AST (SGOT), ALT (SGPT) ve  $\gamma$ -GT] 4 haftalık aralıklarla, daha sonra 3 ayda bir kez olmak üzere hekim tarafından kontrol edilmelidir. Bu izlem, hastalarda herhangi bir karaciğer fonksiyon bozukluğunun erken teşhisini sağlayacaktır.

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde kullanıldığında:

Tedavinin ilerlemesini değerlendirmek ve taşlardaki kalsifikasyonu zamanında belirlemek için safra taşının boyutuna bağlı olarak, tedavinin başlangıcından 6–10 ay sonra oral kolesistografi ile safra kesesi görülmeli; ayakta ve yatarak ultrasonografik inceleme ile tıkanıklık açısından izlenmelidir.

URSOMED, safra kesesi X-ışını görüntülenmesinde görülemeyen veya kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilesi bozuk ya da sık biliyer kolik atakları geçiren hastalarda kullanılmamalıdır.

Safra taşlarının eritilmesi için ursodeoksikolik asit alan kadın hastalar, hormonal doğum kontrol ilaçları, safra taşı oluşumunu arttırabileceğinden, hormonal olmayan doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

İleri evre primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde kullanıldığında:

Çok seyrek vakalarda, hepatik sirozun dekompanasyonu görülebilir. Tedavi kesildiğinde kısmen geri döner.

PBS olan hastalarda, seyrek vakalarda klinik belirtiler, tedavinin başlangıcında kötüleşebilir; örneğin kaşıntı artabilir. Bu durumda, URSOMED'in dozu günde bir kapsüle indirilmeli ve daha sonra kademeli olarak Bölüm 4.2'de belirtildiği gibi tekrar artırılmalıdır.

Aşırı miktarda kalori ve kolesterol alımı önlenmelidir.

Hastada ishal ortaya çıkarsa doz azaltılmalı, ishal devam ederse tedavi sonlandırılmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

URSOMED, kolestiramin ve kolestipol veya alüminyum hidroksit ve/veya smektit (alüminyum oksit) antasidler ile eş zamanlı kullanılmamalıdır. Çünkü bu ürünler barsakta ursodeoksikolik asidi bağlar ve bu nedenle emilimini ve etkililiğini engeller. Eğer bu ilaçlardan birinin kullanılması gerekiyorsa, URSOMED'dan en az 2 saat önce veya 2 saat sonra kullanılmalıdır.

URSOMED, siklosporinin barsaktan emilimini etkileyebilir. Bu yüzden siklosporin tedavisi gören hastaların, siklosporin kan seviyeleri doktorları tarafından kontrol edilmeli ve gerek görülürse siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

Ursodeoksikolik asitin safra asidi salgılanması üzerindeki etkisinden dolayı, diğer lipofilik maddelerin emilimi etkilenebilir.

URSOMED izole vakalarda siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Sağlıklı gönüllülerde ursodeoksikolik asidin kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını ( $C_{maks}$ ) ve eğri altında kalan alanını (EAA) azalttığı görülmüştür. Nitrendipin ve ursodeoksikolik asidin eş zamanlı kullanımının yakından izlenmesi tavsiye edilir. Nitrendipin dozunda artış gerekebilir. Dapsonun terapötik etkisinin de azaldığı bir etkileşim de bildirilmiştir. *İn vitro* etkileşimde gösterilene ek olarak bu iki etkileşim CYP3A4 enzim indüksiyonu ile açıklanabilir. Bununla birlikte budesonid ile iyi tasarlanmış bir etkileşim çalışmasında indüksiyon gözlemlenmemiştir.

Safrada kolesterol eliminasyonunu arttırdığı bilinen östrojenik hormonlar, oral kontraseptifler ve bazı kolesterol düşürücü ilaçlar hepatik kolesterol salımını artırabileceği ve böylece safra taşının eritilmesinde kullanılan ursodeoksikolik asidin karşıt etkisi olan safra taşı oluşumunu tetikleyebileyeceğinden URSOMED ile eş zamanlı olarak reçete edilmemelidir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, ursodeoksikolik asit (500 mg/gün) ile rosuvastatinin (20 mg/gün) birlikte kullanımı, rosuvastatinin plazma seviyelerinde hafifçe yükselmeye neden olmuştur. Diğer statinler ile ilgili bu etkileşimin klinik ilişkisi de bilinmemektedir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **Pediyatrik popülasyon**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince yeterli, hormonal olmayan veya düşük östrojen içeren oral kontraseptif yöntemler kullanmalıdırlar.

Safra taşının eritilmesi için URSOMED alan hastalarda, hormonal doğum kontrol ilaçları safra taşı oluşumunu kolaylaştırabildiğinden, hormonal olmayan etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde ursodeoksikolik asit kullanılmamalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce gebelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır.

Sınırlı sayıda ursodeoksikolik aside gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, ursodeoksikolik asitin gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. Ursodeoksikolik asidin gebeliğin ilk üç ayında kullanılmasına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### **Laktasyon dönemi**

Ursodeoksikolik asidin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da URSOMED tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken,

emzirmenin çocuk açısından faydası ve URSOMED tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Az sayıdaki yayında, anne sütüne geçen ursodeoksikolik asit düzeyleri, çok düşük çıkmıştır ve muhtemelen emzirilen bebekler üzerinde herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, ursodeoksikolik asitin fertilite üzerinde herhangi bir etkisi olduğunu göstermemektedir. İnsanlarda ise üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi olduğunu gösteren veri yoktur.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerine olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında dışkıda yumuşama ve ishal.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında safra taşlarının kalsifikasyonu.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Ürtiker.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımında ishal meydana gelebilir. Genellikle ursodeoksikolik asidin emilimi doz arttıkça azaldığı için, alınan miktarın çoğu dışkı ile atılır, bu nedenle doz aşımının diğer belirtileri beklenmemektedir.

Spesifik önlem gerekmemektedir ve ishal, sıvı ve elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıyla semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda (endikasyon dışı kullanımı) uzun dönem yüksek doz ursodeoksikolik asit tedavisi (28- 30 mg/kg vücut ağırlığı/gün), daha yüksek oranda ciddi advers olaylara neden olmuştur.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Safra bileşim ve akımını etkileyen ilaçlar

ATC kodu: A05AA02

Ursodeoksikolik asit düşük miktarlarda insan safrasında mevcuttur.

Ağızdan alınan ursodeoksikolik asit; barsaktan kolesterol emilimini engelleyerek ve safraya kolesterol atılımını azaltarak, safranın kolesterolle doymasını azaltır. Kolesterol safra taşları, kolesterolün dağılımına ve likit kristal oluşumuna bağlı olarak, zaman içerisinde kademeli olarak çözünür.

Güncel bilgilere göre, ursodeoksikolik asidin hepatik ve kolestatik hastalıklardaki etkisinin lipofilik, deterjan benzeri ve toksik özellikteki safra asitlerinin yerini hidrofilik, sito-protektif, non-toksik ursodeoksikolik asidin alması, hepatositlerin salgılama kapasitelerinin artması ve immünolojik düzenleyici süreçler sayesinde olduğu düşünülmektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Kistik fibrozis

Hepatobiliyer bozuklukların eşlik ettiği kistik fibrozis olan pediyatrik hastalarda ursodeoksikolik asidin tedavisi ile ilgili klinik raporlardan, 10 yıla kadar ve daha uzun süreli veri mevcuttur. Ursodeoksikolik asidin tedavisinin safra kanalı proliferasyonunu azaltabileceğini, histolojik hasarın ilerlemesini durdurabileceğini ve hatta hepatobiliyer

bozuklukları erken evresinde verildiği takdirde hepato-safra değişikliklerini tersine çevirebileceğine dair kanıtlar vardır. Tedavi etkinliğini optimize etmek için hepatobiliyer hastalık tanısı konulduğunda ursodeoksikolik ile tedaviye başlanmalıdır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Oral alınan ursodeoksikolik asit jejunumdan ve ileumun üst kısmından pasif transport ile terminal ileumdan ise aktif transport ile hızla emilir. Emilim, genellikle uygulanan dozun %60–80'i oranındadır. Karaciğerden ilk geçiş klerensi %60'a yakındır.

#### Dağılım:

Emilimden sonra safra asidinin hemen hemen hepsi glisin ve taurin amino asidi ile karaciğerde konjuge edilir ve safra ile atılır.

Günlük doza ve altta yatan karaciğer bozukluğuna veya karaciğerin durumuna bağlı olarak safrada, daha hidrofilik olan ursodeoksikolik asit birikir. Aynı zamanda, diğer daha lipofilik olan safra asitlerinde de relatif bir düşüş gözlenmiştir.

#### Biyotransformasyon:

Ursodeoksikolik asit, barsak bakterilerinin etkisi ile kısmi yıkıma uğrayarak 7-ketolitik asit ve litokolik aside dönüşür. Litokolik asit karaciğer için toksik bir asit olup, bazı hayvan türlerinde karaciğer parenkim hasarına neden olur. İnsanda litokolik asidin sadece çok az bir kısmı emilir ve önce karaciğerde sülfatlanarak detoksifiye edilir.

#### Eliminasyon:

Safra ile ve sonuç olarak dışkıyla atılır.

Ursodeoksikolik asidin biyolojik yarı ömrü 3,5 ile 5,8 gün arasındadır.

## **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

### a) Akut toksisite

Hayvanlardaki akut toksisite çalışmaları herhangi bir toksik hasar göstermemiştir.

### b) Kronik toksisite

Maymunlar üzerinde yapılan subkronik toksisite çalışmaları; yüksek doz verilen gruplarda, fonksiyonel değişiklikleri (karaciğer enzim değişiklikleri) ve safra kanalı proliferasyonu, portal inflamatuvar odak ve hepatoselüler nekroz gibi morfolojik değişiklikleri içeren

hepatotoksik etki oluştuğunu göstermiştir. Bu toksik etkilerin pek çoğu, ursodeoksikolik asit metaboliti olan litokolik aside bağlanabilir. Litokolik asit maymunlarda, insanlardan farklı olarak detoksifiye edilemez. Klinik tecrübeler, tanımlanan hepatotoksik etkilerin, insanlarda önem taşımadığını göstermiştir.

c) Karsinojenisite ve mutajenik potansiyel

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan uzun dönemli çalışmalar, ursodeoksikolik asidin karsinojenik potansiyeli ile ilgili herhangi bir kanıt açığa çıkarmamıştır.

Ursodeoksikolik asit ile yapılan in-vitro ve in-vivo genetik toksikoloji testleri negatiftir.

d) reme toksisitesi

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, kg vücut ağırlığı başına 2.000 mg ursodeoksikolik asit dozundan sonra kuyruk aplazisi meydana gelmiştir. Tavşanlarda, embriyotoksik etkiler (kg vücut ağırlığı başına 100 mg'lık dozundan) olmasına rağmen, herhangi bir teratojenik etki bulunmamıştır. Ursodeoksikolik asidin; sıçanlarda fertilite üzerine etkisi olmamış ve ursodeoksikolik asit doğum öncesi veya sonrasındaki dölün gelişimini etkilememiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası

Kolloidal silika susuz

Magnezyum stearat

Kapsül içeriği:

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit (E171)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf mr**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC / PVdC / Al folyo blister.

100 kapsüllük ambalajlar.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/25

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 21.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi :

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**