

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSOLVAN 300 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ursodeoksikolik asit 300 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 100.0 mg

Sodyum nişasta glikolat 20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bikonveks, yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Safra taşı bulunmamasına rağmen safra kesesi fonksiyonlarının devam ettiği hastalarda, çapı 15 mm'den küçük ve X-ışını görüntülerinde gölgeli olmayan kolesterol safra taşlarının eritilmesi.

Safra reflüsüne bağlı gastrit (safra reflü gastriti) tedavisi.

Dekompanse karaciğer sirozunun bulunmadığı durumlarda primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hastanın ağırlığına göre 10-15 mg/kg/gün olacak şekilde toplam doz günde 2-4 seferde verilmelidir.

Farklı endikasyonlar için önerilen günlük dozlar şunlardır:

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

Her kg vücut ağırlığı için günde yaklaşık 10 mg ursodeoksikolik aside eşdeğer olarak:

60 kg'a kadar 2 tablet

61-80 kg arası 3 tablet

81-100 kg arası 4 tablet

100 kg'dan fazla 5 tablet

Safra reflü gastriti tedavisinde:

Günde 1 kapsül bir miktar sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

Günlük dozaj (14 ± 2 mg ursodeoksikolik asit/kg [vücut ağırlığı]), vücut ağırlığına göre 3 ve 7 tablet arasında değişmektedir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

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

Kolesterol safra taşlarının erimesi için genellikle 6-24 ay arasında süreye ihtiyaç vardır.

Eğer 12 aylık tedaviyi takiben safra taşı büyüklüğünde bir azalma olmamış ise, tedaviye devam edilmemelidir.

6 aylık aralarla, ultrason veya X-ışını incelemeleri ile tedavinin başarısı kontrol edilmelidir. Kontrollerde, taşlarda kalsifikasyon olup olmadığına bakılmalı, eğer kalsifikasyon varsa tedavi sonlandırılmalıdır.

Safra reflü gastriti tedavisinde:

Her gece yatmadan önce 1 tablet bir miktar sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Önerilen tedavi süresi 10-14 gün olmakla birlikte, tedavinin süresine, hastanın kliniğine göre hekimin karar vermesi uygundur.

Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

Vücut ağırlığı (kg)	URSOLVAN			
	İlk 3 ay			Takiben
	Sabah	Öğle	Akşam	Akşam (1 x günlük)
47-62	1	1	1	3
63-78	1	1	2	4
79-93	1	2	2	5
94-109	2	2	2	6
110 üzeri	2	2	3	7

İlk 3 aylık tedavide, URSOLVAN gün içinde bölünmüş olarak alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz akşamleyin günde bir defada alınabilir.

Primer biliyer sirozda URSOLVAN'ın kullanımı için bir süre kısıtlaması yoktur.

Primer biliyer sirozlu hastalarda, seyrek vakalarda, tedavi başlangıcında hastalığın semptomlarında (kaşıntı v.b. gibi) kötüleşme görülebilir. Böyle bir durum meydana gelirse URSOLVAN tedavisine günde 1 tablet ile devam edilir ve her hafta günlük doz 1 tablet artırılarak yukarıdaki tabloda önerilen doza kadar çıkılır.

Uygulama şekli:

Tabletler düzenli olarak alınmalıdır.

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde ve safra reflü gastriti tedavisinde:
Tabletler, gece yatmadan önce bir miktar sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:
Tabletler, bir miktar sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

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

Karaciğer yetmezliği:

“Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” bölümünde yer alan “Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde” başlıklı dozaj önerilerine bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

URSOLVAN'ın kullanımında yaş sınırlaması yoktur. URSOLVAN kullanımı vücut ağırlığına ve hastanın durumuna göre belirlenmelidir.

Geriatrik popülasyon:

URSOLVAN'ın kullanımında yaş sınırlaması yoktur. Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriatrik popülasyon için de kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

URSOLVAN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Safra kesesi ve/veya safra kanallarının akut inflamatuvar hastalıklarında,
- Safra kanalları tıkanıklığında,
- Safra biliyer kolik atakları,
- Kalsifiye safra kesesi taşı,
- Safra kesesi kontraktile bozukluğu,
- Urodeoksikolik asit gibi safra asitlerine veya URSOLVAN'ın yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSOLVAN doktor kontrolü altında kullanılmalıdır.

Tedavinin ilk üç ayında, karaciğer fonksiyon testleri [AST (SGOT), ALT (SGPT) ve γ -GT] 4 haftalık aralıklarla, daha sonra 3 ayda bir kez olmak üzere hekim tarafından kontrol edilmelidir. Bu izlem, primer biliyer siroz için tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt verip vermeyeceğini hızlı bir şekilde göstermekle beraber özellikle ileri aşamalarda hastalarda herhangi bir karaciğer fonksiyon bozukluğunun erken teşhisini sağlayacaktır.

İleri evre biliyer sirozun tedavisinde kullanıldığında; çok seyrek vakalarda hepatik sirozun dekompanseasyonu görülebilir. Tedavi kesildiğinde kısmen geri döner.

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

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

URSOLVAN, safra kesesi X-ışını görüntülerinde görülemeyen, kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilesi bozuk ya da sık biliyer kolik geçiren hastalarda kullanılmamalıdır.

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

URSOLVAN her tablette 100 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

URSOLVAN her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

URSOLVAN, kolestiramin ve kolestipol veya alüminyum hidroksit ve/veya simektit (alüminyum oksit) içeren antiasidler ile eş zamanlı kullanılmamalıdır. Çünkü bu ürünler barsakta ursodeoksikolik asidi bağlar ve bu nedenle emilimini ve etkisini engeller. Eğer bu ilaçlardan birinin kullanılması gerekliyse, URSOLVAN'dan en az 2 saat önce veya 2 saat sonra kullanılmalıdır.

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

URSOLVAN nadir vakalarda da olsa siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Ursodeoksikolik asidin kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını (Cmaks) ve eğrinin altında kalan alanını (EAA) azalttığı görülmüştür. Dapsonun terapötik etkisinin de azaldığı bildirilmiştir. Fakat, bu gözlemler ile birlikte *in-vitro* bulgular, ursodeoksikolik asidin sitokrom P450 3A4 enzimlerini indüklediğini gösterse de; klinik çalışmalar, ursodeoksikolik asidin, sitokrom P450 3A4 enzimlerinin indüklenmesi ile ilgili etkilerinin olmadığını göstermiştir.

Östrojen ve klofibrat gibi kolesterol düşürücü ilaçlar safra taşlarının oluşumunu kolaylaştırabilir ve bu nedenle safra taşının eritilmesinde ursodeoksikolik asidin etkisini yok edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Cinsel yönden aktif olan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

Hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri veya düşük doz östrojen içeren doğum kontrol ilaçları önerilir. Safra taşının eritilmesi için URSOLVAN alan hastalar, 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 başlamadan önce gebelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, URSOLVAN'ın gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilememiştir.

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 sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ursodeoksikolik asidin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da URSOLVAN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve URSOLVAN tedavisinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Eğer tedavi gerekliyse, bebek süttten kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ursodeoksikolik asidin sıçanlarda fertilite üzerinde etkisi olmamış ve nesillerinin peri/post natal gelişimini etkilememiştir. İnsanlarda ise üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: 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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında dışkıda yumuşama ve ishal.

Çok seyrek:

Primer biliyer siroz tedavisi sırasında, şiddetli sağ üst karın ağrısı.

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok seyrek:

Safra taşlarının kalsifikasyonu ve dekompanse hepatik siroz (ileri evredeki primer biliyer sirozun tedavisi kesildikten sonra kısmi gerileme görülmüştür).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok seyrek:

Ürtiker.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Spesifik bir tedavisi yoktur. İshal, sıvı ve elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıyla semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

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, safranin 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, sitoprotektif,

non-toksik ursodeoksikolik asidin alması, hepatositlerin salgılama kapasitelerinin artması ve immünolojik düzenleyici süreçler sayesinde olduğu düşünülmektedir.

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 yaklaşır.

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-ketolitokolik 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 ila 5.8 gün arasındadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 değişiklikler (karaciğer enzim değişiklikleri) ve safra kanalı proliferasyonu, portal inflamatuvar odak ve hepatosellüler nekroz gibi morfolojik değişiklikleri içeren hepatotoksik etki oluştuğunu göstermiştir. Bu toksik etkilerin pek çoğu, ursodeoksikolik asit metaboliti olan litokolik aside bağlanabilir. Klinik tecrübeler; tanımlanan hepatotoksik etkilerin, insanlarda önem taşımadığını göstermiştir.

c) Karsinogenezite ve mutajenik potansiyel

Fare ve sıçanlarda yapılan uzun dönemli çalışmalar, ursodeoksikolik asidin karsinogenik potansiyeli ile ilgili bir kanıt ortaya çıkarmamıştır.

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

d) Üreme 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 olmamıştır ve ursodeoksikolik asit doğum öncesi veya sonrasındaki dölün gelişimini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Sodyum nişasta glikolat
Povidon K-30
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 tablet; blister ambalajlarda (PVC/PE/PVDC-Al folyo) kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
34400 Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/9

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ