

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSODİN 250 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir URSODİN, etkin madde olarak 250 mg Ursodeoksikolik asit içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Beyaz toz veya granüller içeren, beyaz, opak, 0 no'lu sert jelatin kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Safra taşı bulunmasına 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 (alkalen reflü gastrit) tedavisi.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Farklı endikasyonlar için önerilen günlük dozlar şunlardır:

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

Her kg vücut ağırlığı için günde yaklaşık 10 mg ursodeoksikolik asit'e eşdeğer olarak:

60 kg'a kadar	2 kapsül
61-80 kg arası	3 kapsül
81-100 kg arası	4 kapsül
100 kg'dan fazla	5 kapsül

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 kapsül arasında değişmektedir

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 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 gastritinin tedavisinde:

Her gece yatmadan önce 1 kapsül 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	URSODİN			
Ağırlığı (kg)	İlk 3 ay			Takiben
(VA)	sabah	öğle	akşam	Akşam (1xgünlük)
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, URSODİN gün içinde bölünmüş olarak alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz akşamleyin günde bir defada alınabilir.

Primer biliyer sirozda URSODİN'in kullanımı için bir süre kısıtlaması yoktur.

Primer biliyer sirozda, nadir vakalarda, tedavi başlangıcında hastalığın semptomlarında (kaşıntı v.b gibi) kötüleşme görülebilir. Böyle bir durum meydana gelir ise URSODİN tedavisine günde 1 kapsül ile devam edilir ve her hafta günlük doz 1 kapsül artırılarak yukarıdaki tabloda önerilen doza kadar çıkılır.

Uygulama şekli:

Kapsüller düzenli olarak alınmalıdır.

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde ve safra reflü gastriti tedavisinde:

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

Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

Kapsüller, bir miktar sıvı ile çiğnenmeden 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:

URSODİN’in kullanımında yaş sınırlaması yoktur. URSODİN kullanımı vücut ağırlığına ve hastanın durumuna bağlıdır.

Geriatrik popülasyon:

URSODİN’in kullanımında yaş sınırlaması yoktur. Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriatrik popülasyon için de geçerlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

URSODİN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Safra kesesi ve/veya yollarının akut enflamatuvar hastalıklarında,
- Safra kanalları tıkanıklığında,
- Sık biliyer kolik atakları,
- Kalsifiye safra kesesi taşı,
- Safra kesesi kontraktilite bozukluğu,
- Ursodeoksikolik asit gibi safra asitlerine veya URSODİN’in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSODİN doktor kontrolü altında kullanılmalıdır.

Tedavinin ilk üç ayında, karaciğer fonksiyon testleri [AST (SGOT), ALT (SGPT) ve -GT] 4 haftalık aralıklarla, daha sonra 3 ayda bir kez olmak üzere kontrol edilmelidir. Bu izlem, primer biliyer siroz için tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt verip veremeyeceğini 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 görülmeli; ayakta ve yatarak ultrasonografik inceleme ile tıkanıklık açısından izlenmelidir.

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

URSODİN, siklosporinin barsaktan Emilimini arttırabilir. Bu yüzden siklosporin tedavisi gören hastaların, siklosporin kan seviyeleri doktorları tarafından kontrol edilmeli ve gerek görülürse siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

URSODİN nadir vakalarda da olsa siprofloksasinin Emilimini azaltabilir.

Ursodeoksikolik asit, kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını (Cmaks) ve eğrinin altında kalan alanını (EAA) azalttığı görülmüştür. Dapsonun terapötik

etkisinin de azaldığı bildirilmiştir. Bu gözlemler ile birlikte in-vitro bulgular ursodeoksikolik asidin sitokrom P450 3A 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'dir.

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 doğum kontrol ilaçları önerilir. Safra taşının eritilmesi için URSODİN 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 başlanmadan önce gebelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, URSODİN'in 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. Kısım 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 araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da URSODİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve URSODİN 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

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre su esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$), çok seyrek ($\leq 1/10,000$), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gastrointestinal Bozukluklar:

Yaygın: Ursodeoksikolik asit tedavisi esnasında dışkıda yumuşama ve ishal.

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

Hepato-bilier 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. Genellikle ursodeoksikolik asidin emilimi doz arttıkça azaldığı için, alınan miktarın çoğu dışkı ile atılır, bu nedenle 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, 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, 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 hemen hemen hepsi glisin ve taurin amino asidi ile karaciğerde konjuge edilir ve safra ile atılır.

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

Biyotransformasyon:

Ursodeoksikolik asidin bir kısmı ince barsaklarda bakteriyel yıkım ile 7-ketolitokolik asit ve litokolik aside dönüşür. Litokolik asit karaciğer için toksik bir asit olup, bazı hayvanlarda 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 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 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) Karsinogenisite 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

Sıçan çalışmalarında, sadece vücut ağırlığına göre kg başına 2.000 mg ursodeoksikolik asit uygulamasından sonra kuyruk malformasyonu oluşmuştur. Tavşanlarda, embriyotoksik etkiler (vücut ağırlığının kg başına 100 mg'lık dozundan) olmasına rağmen, herhangi bir

teratojenik etki bulunmamıştır. Ursodeoksikolik asitin; sıçanların fertilitesi üzerine etkisi yoktur ve ursodeoksikolik asit doğum öncesi veya sonrasındaki dölün gelişimini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Deiyonize su

Jelatin

Titanyum dioksit

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

PVC/ Aluminyum folyo blister

100 veya 50 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

Dinçsa İlaç San. ve Tic. A.Ş.

1. Organize San. Bölg. Avar Cad.

No:2 06935 Sincan /ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

20.09.2012/ 24495

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ