

KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB)

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSILON RETARD 450 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 450 mg ursodeoksikolik asit içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım kapsül

Fildişi beyaz pelletler içeren, üst kısmı (kapak) pembe, alt kısmı (gövde) beyaz 0 no.lu kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

URSILON RETARD,

- 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,
- Dekompanse karaciğer sirozunun bulunmadığı durumlarda primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisi
- Safra reflüsüne bağlı gastrit (alkalen reflü gastriti) tedavisinde endikedir

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Farklı endikasyonlar için önerilen günlük dozlar şunlardır:

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde ve primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

Günlük doz 450 mg (1 kapsül)'dir.

Obez hastalarda veya başka önemli litojenik faktörlerin varlığında günlük doz 675 mg (1 adet 450 mg kapsül ve 1 adet 225 mg kapsül)'a kadar çıkarılabilir.

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

Safra reflüsüne bağlı gastrit (alkalen reflü gastriti) tedavisinde:
Günlük doz 225 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ursodeoksikolik asidin kontrollü salım kapsülleri tek doz olarak tercihen yatmadan hemen önce akşam saatlerinde bir miktar sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer rahatsızlıklarında kullanılmamalıdır.

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

URSILON RETARD'ın çocuklarda kullanımını araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

URSILON RETARD'ın kullanımında yaş sınırlaması yoktur. Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriyatrik popülasyon için de geçerlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

URSILON RETARD aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSILON RETARD doktor kontrolü altında kullanılmalıdır.

Tedavinin ilk üç ayında, karaciğer fonksiyon testleri [AST, ALT ve GGT] 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 görülmeli; ayakta ve yatarak ultrasonografik inceleme ile tıkanıklık açısından izlenmelidir.

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

Hastada ishal ortaya çıkarsa ve devam ederse tedavi sonlandırılmalıdır.

URSILON RETARD'ın sık biliyer kolik (safra yolları) geçirenlerde, safra enfeksiyonu olanlarda, pankreas yetmezliği olanlarda, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını değiştirebilecek ciddi pankreatik değişiklikler ya da bağırsak rahatsızlıkları olanlarda (ileum rezeksiyonu ve ileostomi, bölgesel ileit gibi) kullanılmaması önerilmektedir.

Çölyak hastalığı bulunan hastalar için bir kontrendikasyon bulunmamaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

URSILON RETARD, kolestimamin ve kolestipol veya alüminyum hidroksit ve/veya simektit (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, URSILON RETARD'tan en az 2 saat önce veya 2 saat sonra kullanılmalıdır.

URSILON RETARD, siklosporinin barsaktan emilimini arttırabilir. Bu yüzden siklosporin tedavisi gören hastaların, siklosporin kan seviyeleri doktorları tarafından kontrol edilmeli ve gerek görülürse siklosporin dozu yeniden ayarlanmalıdır.

URSILON RETARD, nadir vakalarda da olsa siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Ursodeoksikolik asit, kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını (C_{maks}) 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 enzimlerini indüklediğini gösterse de; klinik çalışmalar, ursodeoksikolik asidin, sitokrom P450 3A enzimlerinin indüklemesi ile ilgili etkilerinin olmadığını göstermiştir. Yinede, bu nedenle bu enzim ile metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında doz ayarlaması gerekebilir.

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

Karaciğer hasarına yol açabilecek diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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 URSILON RETARD alan hastalar, hormonal doğum kontrol ilaçları safra taşı oluşumunu kolaylaştırabildiğinden, hormonal olmayan etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

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, URSILON RETARD'ın gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilememiştir.

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 URSILON RETARD tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve URSILON RETARD tedavisinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

URSILON RETARD'ın araç ve makine kullanımı üzerine olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

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-bilier hastalıklar:

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

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.tick.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. Ursodeoksikolik asidin emilimi doz arttıkça azaldığı için, alınan miktarın çoğu dışkı ile atılır, bu nedenle diğer doz aşımı semptomları genellikle olası değildir.

Özel önlemler gerekli değildir. 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.

Bugünkü bilgiler doğrultusunda, 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

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.

URSILON RETARD ursodeoksikolik asidin kontrollü salım formülasyonudur. Formülasyonun içerdiği biyoadhezive polimer matriksler sayesinde aktif bileşeni gastrointestinal kanalda uzun süre tutmak suretiyle barsaktan geçiş süresini belirgin olarak artırır. Farmakokinetik çalışmalar URSILON RETARD uygulanmasından sonra maksimum ursodeoksikolik asit serum konsantrasyon değerlerine 8 saatte ulaşır ve sonrasında kademeli olarak düşerek 24 saat civarında kaybolur. İlk 12 saatteki yüksek biyoyararlanım, nokturnal safra stazının ve litojenitenin daha etkin önlenmesini ve 24 saatlik periyotta daha yüksek biyoyararlanım elde edilmesini sağlamaktadır.

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-ketolitik asit ve litokolik aside dönüşür. Litokolik asit hepatotoksiktir ve bazı hayvanlarda karaciğer parenkim hasarına neden olur. İnsanda litokolik asidin sadece çok az bir kısmı emilir ve litokolik asit önce karaciğerde sülfatlanarak detoksifiye edilir ve daha sonra safraya atılarak dışkıyla uzaklaştırılır.

Eliminasyon:

Ursodeoksikolik asit safra yolu ile elimine olur.

Ursodeoksikolik asidin biyolojik yarı ömrü 3.5 ila 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

Maymunlardaki subkronik toksisite çalışmaları; yüksek doz verilen gruplarda, fonksiyonel değişiklikleri (karaciğer enzim değişikliklerini içeren) ve safra kanalı proliferasyonu, inflamatuvar odak ve hepatoselüler nekroz gibi morfolojik değişiklikleri içeren hepatotoksik etki oluştuğunu göstermiştir. Bu toksik etkilerin pek çoğu, insanlardakinden farklı olarak maymunlarda detoksifiye olmayan ursodeoksikolik asit metaboliti olan litokolik aside bağlanabilir. Klinik tecrübeler, tanımlanan hepatotoksik etkilerin, insanlarda önem taşımadığını göstermiştir.

c) Karsinogenesisite ve mutajenik potansiyel

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

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

Ursodeoksikolik asit ile yapılan testler, genotoksik etki ile ilgili bir kanıt ortaya çıkarmamıştır.

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

Ksantam gum
Baryum sülfat
Mikrokristalin selüloz
Polivinil prolidon
Hidroksimetil selüloz
Karbomer
Triasetin
Eudragit L100
Talk
Jelatin
Titanyum dioksit
Kırmızı demir oksit
Siyah demir oksit
Eritrosin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda PVC/Alu folyo blister ambalajda 30 kontrollü salımlı kapsül

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A. İtalya lisansı ile

Platin Kimya Mümesillik ve Dış Ticaret Ltd. Şti.

Nöbethane Cad. Demirci İşhanı No.42 Kat 4 No: 24 34420

Sirkeci _İstanbul

Tel: 0 212 346 07 77

Faks: 0 212 346 07 78

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

254/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 22.11.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ