

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSOFALK® 250 mg/5 ml süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml süspansiyon (= 1 ölçek), etkin madde olarak 250 mg ursodeoksikolik asit içerir.

Yardımcı madde(ler):

Benzoik asit.....	7,50 mg
Gliserol.....	500.00 mg
Karboksimetilselüloz sodyum.....	8.3–13.8 mg
Ksilitol.....	1600.00 mg
Propilen glikol.....	50.00 mg
Sodyum klorür.....	3.00 mg
Sodyum sitrat 2 H ₂ O.....	25.00 mg
Sodyum siklamat.....	25.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon

Beyaz renkte, limon kokulu ve içinde küçük hava kabarcıkları olan homojen oral süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Dekompanse hepatik sirozunun bulunmadığı durumlarda, Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisi.
- 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Farklı endikasyonlar için aşağıdaki günlük dozlar şunlardır:

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

Her kg vücut ağırlığı için günde yaklaşık 10 mg'a eşdeğer olarak;

Vücut ağırlığı (kg)	Ölçek*	Doz (ml)
5 – 7 kg	¼	1.25
8 – 12 kg	½	2.50
13 – 18 kg	¾ (=¼ + ½)	3.75
19 – 25 kg	1	5.00
26 – 35 kg	1 ½	7.50
36 – 50 kg	2	10.00
51 – 65 kg	2 ½	12.50
66 – 80 kg	3	15.00
81 – 100 kg	4	20.00
100 kg üzerinde	5	25.00

* 1 ölçek (5 ml süspansiyona eşdeğer) 250 mg ursodeoksikolik asit içerir.

Kolesterol safra kesesi taşlarının eritilmesi için genellikle 6 - 24 ay arasında süreye ihtiyaç vardır. Eğer 12 aylık tedaviyi takiben, safra taşı büyüklüğünde bir azalma olmamış ise, tedavi durdurulmalıdır.

6 aylık aralarla, ultrason incelemeleri veya X-ışını tetkikleri yapılarak tedavinin başarısı kontrol edilmelidir. Takip edilen tedavinin bu süre zarfı içinde, safra taşlarının kalsifikasyonu olup olmadığı kontrol edilebilir. Böyle olduğu takdirde tedavi sonlandırılmalıdır.

Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

Günlük doz, vücut ağırlığına bağlıdır (yaklaşık 14 ± 2 mg ursodeoksikolik asit/kg [vücut ağırlığı]).

İlk 3 aylık tedavide, URSOFALK® gün içinde bölünmüş doz olarak alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz akşamları günde bir defada alınabilir:

Vücut ağırlığı (kg)	Günlük doz (mg/kg vücut ağırlığı)	Ölçek			
		İlk 3 ay			Sonrası
		Sabah	Öğle	Akşam	Akşam (1 x günlük)
8 – 11	12 – 16	-	¼	¼	½
12 – 15	12 – 16	¼	¼	¼	¾
16 – 19	13 – 16	½	-	½	1
20 – 23	13 – 15	¼	½	½	1 ¼
24 – 27	13 – 16	½	½	½	1 ½
28 – 31	14 – 16	¼	½	1	1 ¾
32 – 39	12 – 16	½	½	1	2
40 – 47	13 – 16	½	1	1	2 ½
48 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 80	12 – 16	1	1	2	4
81 – 95	13 – 16	1	2	2	5
96 – 115	13 – 16	2	2	2	6
115 kg üzerinde		2	2	3	7

* 1 ölçek (5 ml süspansiyona eşdeğer) 250 mg ursodeoksikolik asit içerir.

Primer biliyer siroz vakalarında URSOFALK® kullanımı için bir süre kısıtlaması yoktur.

Primer biliyer sirozlu hastalarda, seyrek vakalarda, tedavi başlangıcında klinik semptomlarda kötüleşme görülebilir (örn. kaşıntı artabilir). Böyle bir durum meydana gelir ise tedaviye URSOFALK®'ın günlük dozu azaltılarak devam edilir ve sonra her hafta günlük URSOFALK® dozu artırılarak tabloda önerilen doza kadar çıkarılır.

Uygulama şekli:

URSOFALK® düzenli olarak kullanılmalıdır.

Safra taşlarının eritilmesinde:

URSOFALK® gece yatarken içilmelidir

Primer biliyer sirozun semptomatik tedavisinde:

Tabloda verilen dozaj rejimine uygun olarak alınmalıdır.

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:

URSOFALK[®],ın kullanımı ile ilgili yaş sınırlaması yoktur. URSOFALK[®] kullanımı vücut ağırlığına ve hastanın durumuna bağlıdır.

Geriatrik popülasyon:

URSOFALK[®],ın kullanımı ile ilgili yaş sınırlaması yoktur. Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriatrik popülasyon için de geğerlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

URSOFALK[®], aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Ursodeoksikolik asit veya URSOFALK[®],ın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Safra kesesi veya yollarının akut inflamasyonunda,
- Safra yolları tıkanıklığında (genel safra yolu veya safra kesesi kanalının tıkanıklığı).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSOFALK[®], tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır.

Tedavinin ilk üç ayında, AST (SGOT), ALT (SGPT) ve γ -GT karaciğer fonksiyon testleri, 4 haftalık aralıklarla, daha sonra 3 ayda bir kez olmak üzere kontrol edilmelidir.

Safra kolesterol taşlarının eritilmesinde:

Tedavinin ilerlemesini değerlendirmek ve safra taşının büyüklüğüne bağlı olarak, safra taşlarında kalsifikasyon olup olmadığını görmek amacıyla, tedavinin başlamasından 6 – 10 ay sonra oral kolesistografi ile safra kesesi görülmeli; ayakta ve yatarak ultrasonografik inceleme ile tıkanıklık açısından izlenmelidir.

URSOFALK[®], safra kesesi X-işını görüntülerinde görülemeyen, kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilesi bozuk ya da sık biliyer kolik atakları olan hastalarda, kullanılmamalıdır.

URSOFALK[®], her bir ölçü kaşığı (5 ml'ye eşdeğer) dozunda 0.50 mmol (11.39 mg) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

URSOFALK[®], her bir ölçü kaşığı (5 ml'ye eşdeğer) dozunda 0.01 g gliserol içerir. Bu değer, eşik değerin (10 g/doz) altında olduğundan herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

URSOFALK[®], her bir ölçü kaşığı (5 ml'ye eşdeğer) dozunda 0,032 g ksilitol içerir. Bu değer, eşik değer (10 g/doz) altında olduğundan herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

URSOFALK[®], her bir ölçü kaşığı (5 ml'ye eşdeğer) dozunda 0,001 g propilen glikol içerir. Bu değer, eşik değer (yetişkinler için 400 mg/kg) altında olduğundan herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kolestiramin ve kolestipol veya alüminyum hidroksit ve/veya simektit (alüminyum oksit) içeren antasidlerin ursodeoksikolik asit ile birlikte eş zamanlı kullanılması, ursodeoksikolik asidin emilimini ve etkinliğini azaltacağı için tavsiye edilmez. Eğer hasta bu ilaçlardan birini kullanmak zorundaysa, URSOFALK[®] uygulamasından 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

URSOFALK[®], siklosporinin barsaktan emilimini arttırabilir. Bu yüzden siklosporin tedavisinde olan hastaların, siklosporin kan seviyeleri doktoru tarafından kontrol edilmeli ve gerek görülürse siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

URSOFALK[®] izole vakalarda da olsa siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Ursodeoksikolik asit, kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını ($C_{maks.}$) ve eğri altında kalan alanını (EAA) azaltır. Buna dayanarak, dapson ile etkileşime dair tek vaka raporu (terapötik etkinin azalması) ve in-vitro bulgular da göz önüne alındığında, ursodeoksikolik asidin ilaç metabolize edici enzim olan sitokrom P450 3A4'ü indüklediği düşünülebilir. Bu enzim ile metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında, doz ayarlaması gerekli olabilir.

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 etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar. Tedaviye başlamadan önce gebelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, URSOFALK®'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. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Güvenilirlik açısından, ursodeoksikolik asit gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır.

Açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde URSOFALK® kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Ursodeoksikolik asidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ursodeoksikolik asidin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da URSOFALK® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve URSOFALK® 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

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi için aşağıdaki sıklık verileri temel alınmıştır:

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu 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 ($< 1/10,000$), bilinmeyen (mevcut veriden tahmin edilemeyen).

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında dışkıda yumuşama veya ishal.

Çok seyrek: Primer biliyer sirozun ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında, şiddetli sağ üst batın ağrısı.

Hepato-biliyer hastalıklar:

Çok seyrek: Safra taşının kalsifikasyonu, dekompanse hepatik siroz (Primer biliyer sirozun ilerlemiş evresinin tedavisi sırasında kısmen tedavi kesildikten sonra kötüleşme).

Hipersensitivite reaksiyonları:

Çok seyrek: Ürtiker

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımında ishal meydana gelebilir. Ursodeoksikolik asidin emilimi doz arttıkça azaldığı için, diğer doz aşımından farklı olarak alınan miktarın çoğu dışkı ile atılır.

Eğer ishal meydana gelirse, doz düşürülmeli ve ishalin devam ettiği durumlarda tedavi kesilmelidir.

Spesifik bir tedavisi yoktur. İshalin meydana getirdiği durumlar semptomatik olarak sıvı ve elektrolit dengeleme suretiyle tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Safra asidi preparatları ve karaciğer tedavisi

ATC kodu: A05 AA 02 ve A05B

Ursodeoksikolik asit düşük miktarlarda insan safrasında mevcuttur.

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

Ursodeoksikolik asidin hepatik ve kolestatik karaciğer hastalıklarındaki 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Daha çok hidrofilik olan ursodeoksikolik asit günlük dozaja ve temel hastalığa, yani karaciğerin durumuna bağlı olarak safra kesesinde birikmektedir. Aynı zamanda daha çok lipofilik olan diğer safra asitlerinde düşüş gözlemlenmektedir.

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 hayvan türlerinde karaciğer parankim hasarları meydana getirmektedir. İnsanda litokolik asidin sadece çok az bir kısmı emilir ve önce karaciğerde karaciğerde sülfatlaştırılıp detoksifiye edilir. Sonra safra ile ve sonuçta feçesle itrah edilir.

Eliminasyon:

Esas olarak dışkı kısmen de safra ile atılır.

Ursodeoksikolik asidin biyolojik yarılanma ömrü 3.5 ile 5.8 gün arasındadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

a) Akut toksisite

Hayvanlar üzerinde yapılan akut toksisite ile ilgili araştırmalarda toksik hasar görülmemiştir.

b) Kronik toksisite

Maymunlarda yapılan subkronik toksisiteyle ilgili araştırmalar yüksek doz verilen gruplarda safra yolu proliferasyonu, portal inflamasyon odakları ve hepatoselüler nekroz gibi morfolojik değişiklikler ve işlevsel değişiklikleri (örn. karaciğer enzim değişiklikleri) içeren hepatotoksik etkiler oluştuğunu göstermiştir.

Bu toksik etkiler daha çok ursodeoksikolik asidinin metaboliti olan litokolik aside dayanmaktadır. Bu da maymunda, insandan farklı olarak detoksifiye edilmemektedir. Klinik tecrübeler, tarif edilen hepatotoksik etkilerin insanda önem arz etmediğini göstermiştir.

c) Karsinojenik ve mutajenik potansiyel

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan uzun süreli araştırmalarda ursodeoksikolik asidin karsinojenik potansiyeline rastlanmamıştır.

Ursodeoksikolik asidin genetik toksikolojisiyle ilgili in-vitro ve in-vivo testleri negatif sonuçlanmıştır.

Ursodeoksikolik asidiyle ilgili mevcut testler mutajenik bir etkiye dair önemli emareler göstermemektedir.

d) Üreme toksisitesi

Sıçanlar yapılan deneylerde ancak vücut ağırlığı kg başına 2000 mg ursodeoksikolik asit dozundan sonra kuyrukta şekil bozuklukları meydana gelmiştir. Tavşanlarda, teratojen etki tespit edilmemiştir. Fakat embriyotoksik etkiler meydana gelmiştir (vücut ağırlığı kg başına 100 mg'dan sonra). Ursodeoksikolik asidin sıçanlarda fertilité üzerinde etkisi olmamış ve nesillerinin peri/post natal gelişimini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzoik asit
Sitrik asit
Gliserol
Mikrokristalin selüloz
Karboksimetilselüloz sodyum
Sodyum klorür
Sodyum sitrat 2 H₂O
Sodyum siklamat
Propilen glikol
Ksilitol
Limon aroması
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

- Açılmamış bitmiş ürün için:

48 ay

- Açılmış bitmiş ürün için:

4 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şişe 300 ml bal renkli şişe

Kapak: beyaz, çocuk kilidi olan, iç kısmı renksiz polipropilen/polietilen (PP/LDPE) vidalı kapak

Kaşık: renksiz, polipropilenden yapılmış, üzerinde 1/4: 1.25 ml, ½: 2.5 ml, 1/1: 5 ml) şeklinde 3 ölçek işareti bulunan kaşık.

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’ yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.
Eski Büyükdere Caddesi
Dilaver Sokak No:4
34418 Oto Sanayi – 4. Levent/ İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

122/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.07.2007

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ: