

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSOVEF 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

500 mg Ursodeoksikolik asit (Tavuk safrasından elde edilen Ursodeoksikolik asit)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oblong, bikonveks film tablet.

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/uygulama sıklığı ve süresi:

- Primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde:

Günlük dozaj 14 ± 2 mg ursodeoksikolik asit/kg (vücut ağırlığı) (2-4 eşit bölünmüş dozlarda)

- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit (2-4 eşit bölünmüş dozlarda)

- Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde:

10-15 mg/kg/gün (2-4 eşit bölünmüş dozlarda)

- Gebeliğin intrahepatik kolestazında:

10-20 mg/kg/gün (2-4 eşit bölünmüş dozlarda)

- Kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde:

6 yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde 20 mg/kg/gün (2-3 eşit bölünmüş dozlarda) gerektiğinde

30 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.

- Yutma zorluğu olan hastalarda süspansiyon formu kullanılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

Her gece yatmadan önce tabletler 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 adet URSOVEF 250 mg Film 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:

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

Primer biliyer sirozda URSOVEF'in 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 gelir ise URSOVEF tedavisine günde 1 tablet URSOVEF 250 mg film tablet ile devam edilir ve her hafta günlük doz artırılarak yukarıdaki tabloda önerilen doza kadar çıkarılır.

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 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:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

URSOVEF aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Safra kesesi ve/veya safra kanallarının akut inflamatuvar hastalıklarında,
- Safra kanallarının tıkanıklığında,
- Sık biliyer kolik atakları,
- Kalsifiye safra kesesi taşı,
- Safra kesesi kontraktile bozukluğun,
- Ursodeoksikolik asit gibi safra asitlerine veya URSOVEF’in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSOVEF 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 taşlarındaki 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.

URSOVEF, safra kesesi X-ışını görüntülenmesinde görülemeyen veya kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilesi bozuk veya sık biliyer kolik atakları 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

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

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

URSOVEF nadir vakalarda da olsa siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Ursodeoksikolik asidin, kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını (C_{maks}) ve eğri altında kalan alanını (EAA) azalttığı görülmüştür. Dapsonun terapötik etkisini de azalttığı 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 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 içeren doğum kontrol ilaçları önerilir. Safra taşının eritilmesi için URSOVEF alan hastalar, hormonal doğum

kontrol ilaçları safta taşı oluşumunu kolaylaştırabileceğinden, hormonal olmayan etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalısınız.

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, URISOVEF'in gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyojenik 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 araştırılmıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da URISOVEF tedavisinin durdurulup / durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve URISOVEF 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 nesillerin peri/post natal gelişimini etkilememiştir. İnsanlarda ise üreme yeteneği/fertilite üzerinde etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı yeteneği 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

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

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: 0312 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 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: A05 AA 02

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.

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 ve 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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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, 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 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 fertilité üzerine etkisi olmamış ve ursodeoksikolik asit doğum öncesi veya sonrasındaki dölün gelişimini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30 (E 1201)

Mikrokristalin selüloz (E 460)

Krospovidon (E 468)

Talk (E 553b)

Magnezyum stearat (E 470b)

Opadry II White 85F18422

- Polivinil alkol (E 1203)
- Polietilen glikol (Makrogol) (E 1521)
- Titanyum dioksit (E 171)
- Talk (E 553b)

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

Ursodeoksikolik asit film kaplı tabletler, üzerine son kullanma tarihi ve seri no basılmış, şeffaf PVC/Alu folyolarda ambalajlanır. Her bir kutu 60 veya 100 tablet içerir.

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

Vefa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Beylikdüzü OSB Mah. Mermereiler San. Sit. 2. Cadde No:3

Beylikdüzü/İstanbul/Türkiye

Telefon: (0212) 438 70 85

Faks : (0212) 438 70 87

8. RUHSAT NUMARASI

2016/690

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ