KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSACTİVE 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ursodeoksikolik asit 500 mg (tavuk safrası kaynaklı)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, çentikli, oblong film kaplı 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 proflaksisinde,
- Gebeliğin intrahepatik kolestazında,
- Kistik Fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Farklı endikasyonlar için önerilen günlük dozlar şunlardır:

- Primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde:

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

- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit (Akşamları yatmadan önce veya tek seferde)

- Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde:

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

- Gebeliğin intrahepatik kolestazında:

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

- Kistik Fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde:

6 yaş ve üzeri çocuklar ve erişkinlerde 20mg/kg/gün (2-3 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde) gerektiğinde 30 mg/kg/gün'e çıkarılabilir.

- Yutma zorluğu çeken hastalarda ursodeoksikolik asitin 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.

- Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

İlk 3 aylık tedavide, URSACTİVE gün içinde bölünmüş olarak alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz gece yatmadan önce bir defada alınabilir.

Primer biliyer sirozda URSACTİVE'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 URSACTİVE tedavisine günde 1 tablet ile devam edilir ve her hafta günlük doz 1 tablet arttırılarak önerilen doza kadar çıkılır.

Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde, gebeliğin intrahepatik kolestazında, kistik fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkları tedavisinde kullanma sıklığı ve süresi hekimin kararına göre planlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Tabletler düzenli olarak alınmalıdır.

- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

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

- Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

Tabletler, bir miktar sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Vücut ağırlığı 47 kg'dan az olan hastalar ve yutma zorluğu olan hastalarda ursodeoksikolik asidin süspansiyon formu kullanılabilir.

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:

URSACTİVE'in kullanımında yaş sınırlaması yoktur. Pediyatrik popülasyonda etkililik ve güvenlilik konusunda yeterli kanıt mevcut değildir. URSACTİVE kullanımı vücut ağırlığına ve hastanın durumuna bağlıdır. 6 yaşın altındaki çocuklarda ursodeoksiklolik asitin süspansiyon formu kullanılabilir.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

URSACTİVE aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ursodeoksikolik asit gibi safra asitlerine veya URSACTİVE'in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda.
- Safra kesesi veya yollarının akut inflamasyonu,
- Safra yolları tıkanıklığında (ana safra kanalı veya sistik kanal tıkanıklığı),
- Sık biliyer kolik atakları,
- Radyoopak kalsifiye safra kesesi taşı,
- Safra kesesi kontraktilite bozukluğu,
- Aktif gastrik veya duodenal ülserleri olan hastalarda veya safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını engelleyen barsak veya hepatik bozuklukları olan hastalarda örn. ileal rezeksiyon ve stoma, rejyonel ileit, ekstrahepatik kolestaz, ciddi ve akut karaciğer hastalıkları.

6-18 yaş arası çocuklarda kistik fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer bozuklukların tedavisinde kullanıldığında:

- Safra atrezisi olan çocuklarda başarısız portoenterostomi veya safra akışının iyi geri kazanımı olmadığı durumlarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSACTİVE 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 aşamalardaki hastalarda herhangi bir

karaciğer fonksiyon bozukluğunun erken teşhisini sağlayacaktır.

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde kullanıldığında:
Safra taşının terapötik gelişimini değerlendirmek ve büyüklüğüne bağlı olarak, safra taşlarında kalsifikasyon oluşumunu zamanında saptamak amacıyla, tedavinin başlangıcından 6-10 ay sonra oral kolesistografi ile safra kesesi görülmeli; ayakta ve yatarak ultrasonografik inceleme ile tıkanıklık açısından izlenmelidir.

URSACTİVE, safra kesesi X-ışını görüntülenmesinde görülemeyen veya kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilitesi bozuk veya sık biliyer kolik atakları geçiren hastalarda kullanılmamalıdır.

Safra taşlarının eritilmesi için URSACTİVE alan kadın hastalar, hormonal doğum kontrol ilaçları, safra taşı oluşumunu artırabileceğinden, hormonal olmayan doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

İleri evre primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde kullanıldığında:
Çok seyrek vakalarda, hepatik sirozun dekompansasyonu görülebilir. Tedavi kesildiğinde kısmen geri döner.

PBS olan hastalarda, seyrek vakalarda klinik belirtiler, tedavinin başlangıcında kötüleşebilir; örneğin kaşıntı artabilir. Bu durumda, URSACTİVE'in dozu günde bir tablete indirilmeli ve daha sonra kademeli olarak Bölüm 4.2'de belirtildiği gibi tekrar artırılmalıdır.

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

Diyetle aşırı miktarda kalori ve kolestrol alımından kaçınılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

URSACTİVE, 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 gerekliyse, URSACTİVE'den en az 2 saat önce veya 2 saat sonra kullanılmalıdır.

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

URSACTİVE nadir vakalarda da olsa siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, ursodeoksikolik asit (500 mg/gün) ile rosuvastatinin (20 mg/gün) birlikte kullanımı, rosuvastatinin plazma seviyelerinde hafifçe yükselmeye neden olmuştur. Diğer statinler ile ilgili bu etkileşimin klinik ilişkisi de bilinmemektedir.

Sağlıklı gönüllülerde, ursodeoksikolik asidin, kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını (C_{maks}) ve eğri altında kalan alanını (EAA) azalttığı görülmüştür. Nitrendipin ve ursodeoksikolik asidin birlikte kullanımına ait sonuçların yakın takibi önerilmektedir. Nitrendipin dozunda artış gerekebilir. Dapsonun terapötik etkisinin de azaldığı ile ilgili bir etkileşim bildirilmiştir.

Bu gözlemler ile birlikte *in-vitro* bulgular, ursodeoksikolik asidin sitokrom P450 3A enzimlerini indüklediğini göstermiştir. Bununla birlikte indüksiyon, bilinen bir sitokrom P450 3A substratı olan budesonid ile iyi tasarlanmış etkileşim çalışmasında gözlemlenmemiştir.

Östrojen hormonlar ve klofibrat gibi kolesterol düşürücü ilaçlar, hepatik kolesterol salımını artırabilir ve böylece safra taşının eritilmesinde kullanılan ursodeoksikolik asidin karşıt etkisi olan safra taşı oluşumunu tetikleyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, sadece güvenilir doğum kontrolü kaydı ile tedavi edilmelidir.

Hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri veya düşük doz östrojen içeren doğum kontrol ilaçları önerilir. Safra taşının eritilmesi için URSACTİVE alan hastalar, hormonal doğum kontrol ilaçları safta taşı oluşumunu kolaylaştırabileceğinden, hormonal olmayan etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde ursodeoksikolik asit kullanılmamalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce gebelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır.

URSACTİVE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebeliğin erken fazında üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi
Ursodeoksikolik asidin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da URSACTİVE tedavisinin durdurulup /durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve URSACTİVE tedavisinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Az sayıdaki yayında, anne sütüne geçen ursodeoksikolik asit düzeyleri, çok düşük çıkmıştır ve muhtemelen emzirilen bebekler üzerinde herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvan çalışmaları, ursodeoksikolik asidin fertilite üzerine göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Ursodeoksikolik asit ile tedaviyi takiben, ilacın fertilite üzerine etkisini gösteren insan çalışması yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerine olumsuz bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/.1000), 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: Ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında safra taşlarının kalsifikasyonu, ileri evre PBS tedavisi sırasında 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: 0 312 218 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 önlem gerekmemektedir ve ishal, sıvı ve elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıyla semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda (endikasyon dışı kullanımı) uzun dönem yüksek doz ursodeoksikolik asit tedavisi (28-30 mg/kg vücut ağırlığı/gün), daha yüksek oranda ciddi advers olayla ilişkilidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sindirim sistemi ve metabolizma/ Safra asitleri ve türevleri
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, sito-protektif, non-toksik ursodeoksikolik asidin alması, hepatositlerin salgılama kapasitelerinin artması ve immünolojik düzenleyici süreçler sayesinde olduğu düşünülmektedir.

6-18 yaş arası çocuklarda kistik fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer bozuklukların tedavisinde kullanıldığında:
Safra atrezisi olan çocuklarda başarısız portoenterostomi veya safra akışının iyi geri kazanımı olmadığı durumlarda

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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

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 fertilite üzerine etkisi olmamış ve ursodeoksikolik asit doğum öncesi veya sonrasındaki dölün gelişimini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Mısır Nişastası
PVP K30
Deiyonize su
Aerosil 200
Sodyum stearil fumarat
Opadry 03B28796 Beyaz

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ursodeoksikolik asit film kaplı tabletler, PVC/PE/PVdC-Alu folyolarda 60 ve 100 tabletlik 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Humanis Sağlık A.Ş.
Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/380

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ