

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROURSAN 250 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Her bir PROURSAN, etkin madde olarak 250 mg ursodeoksikolik asit içerir.

**Yardımcı madde(ler):**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Beyaz veya hemen hemen beyaz toz içeren, beyaz renkli sert jelatin kapsüllerdir.

### 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 aside 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 ( $14\pm 2$  mg orsodeoksikolik 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 kimliğine göre hekimin karar vermesi uygundur.

Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

Vücut ağırlığı (kg)	PROURSAN			
	İlk 3 ay			Takiben
	Sabah	Öğlen	Akşam	Akşam (günde bir kez)
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, PROURSAN gün içinde bölünmüş olarak alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz akşamları günde bir defa alınabilir.

Primer biliyer sirozda PROURSAN'ın kullanımı için bir süre kısıtlaması yoktur.

Primer biliyer sirozlu hastalarda seyrek vakalarda, tedavi başlangıcında hastalığın semptomlarında (kaşıntı v.b gibi) kötüleşme görülebilir. Böyle bir durum meydana gelir ise PROURSAN tedavisinde günde 1 kapsül ile devam edilir ve her hafta günlük doz 1 kapsül artırılarak yukarıdaki tabloda önerilen doza kadar çıkarılır.

**Uygulama şekli:**

Kapsüller düzenli olarak alınmalıdır.

Vücut ağırlığı 47 kg'dan az veya PROURSAN'ı yutmayan hastalar için süspansiyon formu önerilir.

Kolestrol 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:**

PROURSAN’ın kullanımında yaş sınırlaması yoktur. PROURSAN kullanımı vücut ağırlığı ve hastanın durumuna bağlıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

PROURSAN 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 PROURSAN’ın yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

PROURSAN doktor kontrolü altında kullanılmalıdır.

Tedavinin ilk üç ayında, karaciğer fonksiyon testleri [AST (SGOT), ALT (SGPT) ve  $\gamma$ -GT] 4 haftalık aralıklarla, daha sonra üç ayda bir kez olmak üzere hekim tarafından 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.

Kolestrol 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.

PROURSAN, safra kesesi X-ışını görüntülenmesinde görülmeyen veya kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilesi bozuk ya da 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**

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

PROURSAN, siklosporinin bağırsaktan emilimini artırabilir. Bu yüzden siklosporin tedavisi gören hastaların, siklosporin kan seviyeleri doktorları tarafından kontrol edilmeli ve gerek görülürse siklosporinin dozu ayarlanmalıdır.

PROURSAN nadir vakalarda da olsa siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Ursodeoksikolik asitin kalsiyum-antagonisti nitrendipinin pik plazma konsantrasyonlarını ( $C_{maks}$ ) ve eğri 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 indüklenmesi ile ilgili etkilerinin olmadığını göstermiştir.

Östrojen ve klofribat 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 PROURSAN 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 ursodeoksikolik aside gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, ursodeoksikolik asidin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 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 PROURSAN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve PROURSAN tedavisinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

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

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Ursodeoksikolik asidin sıçanlarda fertilité üzerinde etkisi olmamış ve nesillerinin peri/post natal gelişimini etkilememiştir. İnsanlarda ise üreme yeteneği/fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri**

Araç ve makine kullanımı 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 ( $\leq 1/10.000$ ); 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 (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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 bir tedavisi yoktur. İshal, sıvı ve elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıyla semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

**5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER****5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Safra bileşimi ve akımını etkileyen ilaçlar

ATC kodu: A05 AA 02

Ursodeoksikolik asit düşük miktarlarda insan safrasında mevcuttur.

Ağızdan alınan ursodeoksikolik asit; bağırsaktan 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 hastalardaki etkisinin lipofilik, deterjan benzeri ve toksik özellikteki safra asitlerinin yerini hidrofilik, sito-protektif, non- toksik ursodeoksikolik asidin alınması, 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 kısmında pasif transport ile terminal ileumdan ise aktif transport ile hızla emilir. Emilim, genellikle uygulanan dozun %60-%80 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 gözlemlenmiştir.

#### Biyotransformasyon:

Ursodeoksikolik asit, bağırsak bakterilerinin etkisi ile kısmi yıkıma uğrayarak ve 7-ketolitik 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 ile 5.8 gün arasındadır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### a) Akut toksisite

Hayvanlarda ki 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) Karsinojenisite ve mutajenik potansiyel

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan uzun dönemli çalışmalar, ursodeoksikolik asidin karsinojenik potansiyeli ile ilgili herhangi bir kanıt açığa 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

Mısır nişastası

Kolloidal susuz silika

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit

Jelatin

#### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir 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**

Her bir kutu Al/PVC blister ambalajda 100 kapsül içermektedir.

#### **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**

VEM İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Cinnah Cad. Yeşilyurt Sok. No: 3 / 2

ÇANKAYA / ANKARA

Telefon: (312) 427 43 57-58

Faks : (312) 427 43 59

e-mail : [info@vemilac.com](mailto:info@vemilac.com)

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

254/86

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**