

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAUROLİTE® 250 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde: Tauroursodeoksikolik asit dihidrat 250 mg

Yardımcı Maddeler:

- Laktoz.....30 mg
- Kinolin sarısı (E104).....% 1,0429

Yardımcı Maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Sarı gövdeli, kırmızı kapaklı sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Kolesterolle doymuş safradan kaynaklı formları da dahil olmak üzere biliyenik fonksiyonların kalitatif-kantitatif değişimlerinde: Bu vakalarda tauroursodeoksikolik asit, kolesterolik safra taşı oluşumunu önler ve varsa radyotransparan taşların uygun koşullar altında erimesini sağlar.
- Tauroursodeoksikolik asit bilhassa, çalışan bir safra kesesinde bulunan safra kesesi taşlarının ve safra yolları ameliyatından sonra koledokta kalan veya tekrar oluşan taşların erimesi için endikedir.
- Kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının [Primer biliyer siroz (PBS), Primer sklerozan kolanjit, kistik fibrozisle birlikte seyreden kolestaz, intrahepatik ailesel pediyatrik kolestaz, alkolik karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hepatiti gibi] tedavisinde endikedir.
- Kolesistektomi yapılmış ya da yapılmamış hastalardaki biliyer dispepsinin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen pozoloji 5–10 mg/kg/gün'dür; olguların büyük kısmında günlük pozoloji 250– 750 mg arasında değişir. Ancak hastanın kilosu ve rahatsızlığın (patolojinin) ciddiyeti de göz önüne alınarak, doz doktor tarafından değiştirilebilir. Dozların paylaştırılarak yemeklerden sonra alınması önerilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan, bir miktar sıvı ile yemeklerden sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır. Ancak ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ürün kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır. Çocuklarda etkililik ve güvenliliği tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon: Bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

TAUROLİTE® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Bileşenlerden birine karşı aşırı duyarlılık
- Aktif fazdaki peptik/duodenal ülser
- Hamilelik

- Kalsifiye, Radyo-opak safra taşları
- Sık görülen biliyer kolik şikâyeti olan hastalar
- Biliyer enfeksiyonlar
- Safra kanalları tıkanıklığında
- Safra kesesi kontraktilite bozukluğunda
- Biliyer asitlerin entero-hepatik dolaşımını değiştirebilecek ciddi pankreatik değişiklikler veya ciddi bağırsak hastalıkları (ileum rezeksiyonu, ileostomi, bölgesel ileit vb.)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu preparatın, sık biliyer kolik geçirenlerde, biliyer enfeksiyonu olanlarda, safra asitlerinin entero-hepatik dolaşımını değiştirebilecek ciddi pankreatik fonksiyon değişiklikleri ya da bağırsak rahatsızlıkları olanlarda (ileum rezeksiyonu ve ileostomi, bölgesel ileit vb. gibi) kullanılmaması önerilmektedir. İlacın kullanılacağı hasta seçiminde, tauroursodeoksikolik asitin koleolitik etkisinin sadece kalsifiye olmamış kolesterolik radyotransparan safra taşlarına karşı gelişeceği ve safra taşlarının bazı boyutları (20–30 mm) aşması durumunda bu etkinin azalacağı dikkate alınmalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce hastanın kolesistik fonksiyonlarının ve hastada safra asitlerinin entero-hepatik dolaşımını değiştirebilecek patolojik olguların olup olmadığını belirleyecek uygun araştırmaların yapılması önerilmektedir. Safra taşlarının erimesi için bu ilaçla tedavi

edilen hastaların her 3–6 ayda bir ultrasonografik testlerle ve takiben (eğer gerekiyorsa) kolesistografik testlerle ilacın etkinliği için değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tedavinin ilk üç ayında, karaciğer fonksiyon parametreleri [AST (SGOT), ALT (SGPT) ve gama-GT] her ay, daha sonra 3 ayda bir kez olmak üzere hekim tarafından kontrol edilmelidir. Bu izlem, primer biliyer siroz için tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt verip vermeyeceği hızlı bir şekilde göstermekle beraber, özellikle ileri aşamalarda hastalarda olası bir karaciğer fonksiyon bozukluğunun da erken teşhisini sağlayacaktır.

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

İlaç suistimali ya da ilaca bağımlılık riski yoktur.

Bu preparat laktoz içermektedir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz – galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastalar kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bu preparat, safra asitlerinin intestinal emilimini inhibe eden kolestimamin, kolestipol veya alüminyum hidroksit ve/veya simektit (alüminyum oksit) içeren antiasitler ile eş zamanlı kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaçlardan birinin kullanılması gerekiyor ise TAUROLİTE®'ten en az 2 saat önce veya 2 saat sonra kullanılmalıdır.

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

TAUROLİTE®, nadir vakalarda, siprofloksazinin, dapsonun ve nitrendipinin terapötik etkisini azaltabilir.

TAUROLİTE®, kolesterolün biliyer klerensini artıran ilaçlarla (östrojenler, hormonal kontraseptifler, bazı hipolipidemik ajanlar gibi) birlikte kullanılmamalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalma olasılığı olan kadınlar hormon-dışı bir doğum kontrol yöntemiyle korunmalıdırlar.

Gebelik dönemi:

TAUROLİTE®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar gebelik /embriyonal /fetal gelişim/doğum /ya da doğum sonrası gelişim üzerinde üreme toksisitesi göstermemiştir..(bknz. Kısım 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk

bilinmemektedir. Ancak, safra asitleri plasenta engelini geçtiği için, emniyet açısından TAUROLITE® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Tauroursodeoksikolik asit'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Tauroursodeoksikolik asit'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TAUROLITE® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TAUROLITE® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite):

Etkinlik çalışmalarında fertiliteye dair bir problem rapor edilmemiştir. Ancak üreme yeteneği üzerine etkisi hakkında spesifik bir data bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ürünün araba ve makine kullanma yeteneğine olumsuz bir etki yaptığına dair bir bulgu yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

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).

Önerilen dozlarda ilacın tolere edilebilirliği genellikle iyidir.

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)

Gastro-intestinal hastalıklar:

Seyrek: Tedavi devam ederken düzelen bağırsak rahatsızlıkları, bulantı, kusma, sıvılaşmış feçes.

4.9 Doz aşımı

Preparatın toksik dozu terapötik dozdan çok yüksek olduğu için doz aşımı vakaları çok nadirdir. Böyle bir durumda semptomatik tedavi yapılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Safra bileşim ve akımını etkileyen ilaçlar
ATC Kodu: A05AA

TAUROLİTE®'in etkin maddesi, insan organizmasında fizyolojik olarak mevcut Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA)'tir. TUDCA insan safrasında UDCA (Ursodeoksikolik asit)'in normal bir konjugasyon formudur ve entero-hepatik siklusun safra asitlerinden biridir. Şu an geçerli olan etki mekanizması, TUDCA'nın biliyer kolesterol'ün çözünürlük özelliklerini artırması ve litojenik (taş oluşturucu) safrayı litojenik-olmayan (ya da litolitik= taş eritici) safraya dönüştürmesi üzerinedir.

Bu etki muhtemelen hepatik redüksiyon hidroksimetil-glutaril koenzim A'nın enzimatik aktivitesinin azaltılması ile kolesterol sentezinin inhibe edilmesine ve kısmen safrada kolesterolü çözebilecek bir likid-kristalize faz oluşturulma yeteneğine bağlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İlaç oral olarak alındıktan sonra bağırsaklardan absorpsiyona uğrar; karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar. Hepatik ilk geçiş klerensi çok yüksektir.

Dağılım:

İlaç absorpsiyondan sonra büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur.

Biyotransformasyon:

TUDCA da diğer doğal safra tuzları gibi entero-hepatik siklusta bazı değişikliklere uğrar. Bunlar, deamidasyon, dehidroksilasyon, dehidrojenasyon ve 7-OH beta hidroksil grubunun epimerizasyonu ve glisin ya da taurinli kısımlarla sonuçlanan rekonjugasyondur. Bu biyotransformasyonlar bir grup yeni safra asidi oluşumuna yol açar ki en önemlileri gliko-ursodeoksikolik asit(GUDCA), kenodeoksikolik asit (CDCA) türevleri ve litokolik asittir. (LCA).

Çalışmalar UDCA'nın (ursodeoksikolik asit) TUDCA'ya göre daha az biyotransformasyona uğradığını göstermiştir; çünkü dekonjugasyon daha sonraki hidroksilasyon ve steroid halkasındaki diğer değişiklikler için bir gereklidir. Bu TUDCA'nın UDCA'ya göre daha iyi bir biyoyararlanım profiline sahip olmasına neden olur.(UDCA gastrosintestinal bölgeden absorpsiyonu az olan ve dolayısıyla sınırlı biyoyararlanım gösteren bir maddedir.)

Eliminasyon:

Safraya atılarak entero-hepatik sıklüse katılır; bir kısmı feçesle atılır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Tauroursodeoksikolik asit'in doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

TUDCA'nın deneysel toksisitesi çok düşüktür. Sıçanlarda LD50 oral 4500 mg/kg; farelerde ise oral 3500 mg/kg'dır. Ana organlarda makroskobik ya da mikroskobik herhangi önemli bir hasara rastlanmamıştır.

Ratlarda Fetal Toksikite

Dişi ratlarda hamileliğin 6-7inci günlerinden 16-18inci günlerine kadar, 100-200-300-1000 mg/kg/gün dozlarında oral TUDCA verilmesiyle gerçekleştirilen iki çalışmada anne ya da fötüste herhangi bir toksik etki bulgusuna rastlanmamıştır. Hatta kontrol grubuna kıyasla ne reabsorpsiyonda anlamlı bir artış, ne anlamlı malformasyonlar ne de fötal ağırlıkta değişim gözlenmiştir. Görülen hafif kemik anomalilerine kontrol grubunda da rastlanmıştır. TUDCA yüksek dozlarda bile teratojenik değildir.

Tavşanlarda Fetal Toksikite

Dişi tavşanlarda (safra asitleri toksisitesine çok hassas tür) iki çalışma yapılmıştır. Hamilelik sırasında (6ıncı günden 21inci güne kadar) uygulanan 25-50-100-150 mg/kg/gün'lük dozlar kontrol grubuna kıyasla ne erken veya tardif (gecikmiş) reabsorpsiyonda anlamlı bir artışa, ne anlamlı dismorfojenik değişiklik sonuçlarına, ne de fötüsde anlamlı ağırlık değişimlerine neden olmuştur. Hafif kemik anomalileri kontrol grubunda görülenlerle aynıdır. TUDCA tavşanlarda da teratojenik değildir.

Peri-Post Natal Toksikite

TUDCA'nın dişi gebe ratlarda ve birinci ve ikinci jenerasyon fötüslerinde etkilerinin incelendiği üç çalışmada, TUDCA'nın:

- Fötüsün gelişimi üzerinde (Hamileliğin son periyodunda bile)
 - Hamilelik üzerinde
 - Doğum üzerinde
 - Yavrunun laktasyon (3 hafta) boyunca gelişimi üzerinde
- herhangi bir toksik etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir.

Hayatta kalım yüzdesi ve laktasyon boyunca fötüsün gelişimi oldukça normal olup kontrol grubu ile benzerdir. TUDCA'nın peri-post natal peryodlarda toksik olmadığı sonucuna varılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Laktoz
Mısır nişastası
Magnezyum stearat

Kapsülün Yapısal Bileşimi:

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

Eritrosin (E127)

İndigo karmin (E132)

Kinolin sarısı (E104)

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Taurolite® 250 mg kapsül, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/Alüminyum blisterlerde sunulmaktadır. Bir pakette 100 adet kapsül bulunmaktadır.

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

Gerekli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bio-Gen İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Bosna Hersek Cad. No:33/2

06510 Emek /Ankara.

8. RUHSAT NUMARASI

10.10.2007 – 123/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.10.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ