150225079015

Ursochol

Instruction for use - please read carefully

Ursochol 250 mg Capsules

Active ingredient : Each Capsule contains

Ursodeoxycholic acid….. 250 mg (micronized)

Description

Ursochol 250 mg (micronized) is ursodiol available as capsules for oral administration. (ursodeoxycholic acid. UDCA) is a naturally occurring bile acid found in small quantities in normal human bile and in larger quantities in the biles of certain species of bears. It is a bitter-tasting white powder consisting of crystalline particles freely soluble in ethanol and glacial acetic acid, slightly soluble in chloroform, sparingly soluble in ether, and practically insoluble in water.

Inactive ingredients:

Β cyclodextrin, polysorbate 80, microcrystalline cellulose, (avicel ph-101),povidone k 90, crosscarmellose sodium, (ac-di-sol), talc.

Capsule shell:

Cap(opaque green)

gelatin, titanium dioxide, brilliant blue, carmoisine, quinoline.

Body (opaque blue)

titanium dioxide. brilliant blue.

CLINCAL PHARMACOLOGY

Ursochol is Ursodiol, (U.S.P. Ursodeoxy Cholic Acid) (UDCA) is normally present as a minor fraction of the total bile acids in humans (about 5%). Following oral administration, the majority of ursodiol is absorbed by passive diffusion and its absorption is incomplete. Once absorbed, ursodiol undergoes hepatic extraction to the extent of about 50% in the absence of liver disease. As the severity of liver disease increases, the extent of extraction decreases. In the liver, Ursodiol is conjugated with Glycine or Taurine, and then secreted into bile.These conjugates of ursodiol are absorbed in the small intestine by passive and active mechanisms. The conjugates can also be deconjugated in the ileum by intestinal enzymes, leading to the formation of free ursodiol that can be reabsorbed and reconjugated in the liver. Nonabsorbed ursodiol passes into the colon where it is mostly 7- dehydroxylated to lithocholic acid. Some ursodiol is epimerized to chenodiol (CDCA) via a 7-oxointermediate. Chenodiol also undergoes 7-dehydroxylation to form lithocholic acid. These metabolites are poorly soluble and excreted in the feces. A small portion of lithocholic is reabsorbed, conjugated in the liver with Glycine, or Taurine and sulfated at the 3 position. The resulting sulfated lithocholic acid conjugates are excreted in bile and then lost in feces. Lithocholic acid, when administered chronically to animals, causes cholestatic liver injury that may lead to death from liver failure in certain species unable to form sulfate conjugates. Ursodiol is 7- dehydroxylated more slowly than chenodiol. For equimolar doses of ursodiol and chenodiol, steady state levels of lithocholic acid in biliary bile acids are lower during ursodiol administration than with chenodiol administration.Humans and chimpanzees can sulfate lithocholic acid. Although liver injury has not been associated with ursodiol therapy a reduced capacity to sulfate may exist in some individuals.Nonetheless, such as a deficiency has not yet been clearly demonstrated and must be extremely rare, given the several thousand patient - years of clinical experience with ursodiol.In healthy subjects, at least 70% of ursodiol (unconjugated) is bound to plasma protein. No information is available on the binding of conjugated ursodiol to plasma protein in healthy subjects or primary biliary cirrhosis (PBC) patients. Its volume of distribution has not been determined, but is expected to be small since the drug is mostly distributed in the bile and small intestine.Ursodiol is excreted primarily in the feces. With treatment, urinary excretion increases, but remains less than 1% except in severe cholestatic liver disease. During chronic administration of ursodiol, it becomes a major biliary and plasma bile acid. At a chronic dose of 13 to 15 mg / kg / day, ursodiol constitutes 30-50% of biliary and plasma bile acids.

CLINICAL STUDIES

A U. S. multicenter, randomized, double - blind, placebo - controlled study was conducted to evaluate the efficacy of ursodeoxycholic acid at a dose of 13 to 15 mg/kg/day, administered in 3 or 4 divided doses in 180 patients with PBC (78% received QID dosage). Upon completion of the double-blind portion, all patients entered an open-label active treatment extension phase.

Treatment failure, the main efficacy end point measured during this study. was defined as death, need for liver transplantation,histological progression by two stages or to cirrhosis, development of varices, ascites or encephalopathy, marked worsening of fatigue or pruritus, inability to tolerate the drug, doubling of treatment failure was significantly reduced in the ursodiol group (n = 89) as compared to the placebo group (n = 91).Time to treatment failure was also significantly delayed in the ursodiol treated group regardless of either histological stage or baseline bilirubin levels (> 1.8 or ≤ 1.8 mg /dl). Using a definition of treatment failure which excluded doubling of serum bilirubin and voluntary withdrawal, time to treatment failure was significantly delayed in the ursodiol group, In comparison with placebo, treatment with ursodiol resulted in a significant improvement in the following serum hepatic biochemistries when compared to baseline: total bilirubin, SGOT, Alkaline phosphatase and Ig M. A second study conducted in Canada randomized 222 PBC patients to ursodiol, 14 mg / kg / day or placebo, administered as a once daily dose in a double - blind manner during a two-year period. At two years, a statistically significant difference between the two treatments, in favor of ursodiol, was demonstrated in the following: reduction in the proportion of patients exhibiting a more than 50% increase in serum bilirubin: median percent decrease in bilirubin, transaminases and alkaline phosphatase: incidence of treatment failure. and time to treatment failure. The definition of treatment failure included: discontinuing the study for any reason: a total serum bilirubin level greater than or equal to 1.5 mg / dl or increasing to a level equal to or greater than two times the baseline level: and the development of ascites or encephalopathy. Evaluation of patients at 4 years or longer was inadequate due to the high drop out rate and small number of patients. Therefore, death, need for liver transplantation, histological progression by two staged or to cirrhosis,development of varices, ascites or encephalopathy, marked worsening of fatigue or pruritus, inability to tolerate the drug, doubling of serum bilirubin and voluntary withdrawal were not assessed.

A randomized, two period crossover study in fifty PBC patients compared efficacy of (ursodiol) in BID (two) versus QID (four) divided dosing schedules in 50 patients for 6 months in each crossover period. Mean percent changes from baseline in liver test results and Mayo risk score (n = 46) and serum enrichment with UDCA (n = 34) were not statistically significant with any dosage at any time interval.

This study demonstrated that UDCA (13 to 15 mg / kg / day) given BID is equally effective to UDCA given QID. In addition ursodiol was given as a single (once daily) versus TID (three) dosing schedules in 10 patients. Due to the Small number of patients in this arm of the study, it was not possible to conduct statistical comparisons between these regimens.

INDICATIONS AND USAGE

Ursochol 250 mg ursodiol capsules (micronized) are indicated for the treatment of patients with primary biliary cirrhosis.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity or intolerance to ursodiol or any of the components of the formulation.

WARNING AND PRECAUTIONS

- Improved serum liver tests do not always correlate with improved liver disease status.

Continue monitoring of GGT, alkaline phosphates, AST, ALT and bilirudin every month for three months after start of therapy, and every six months thereafter.

- Treatment should be discontinued if the level of these parameters increases.
- Long term use of doses exceeding the recommended dose of ursodiol (i.e 13-15 mg / kg / d.) was associated with improvement in serum liver tests but did not improve survival, and was associated with higher rates of serious adverse events (including death or liver transplantation) compared to placebo.

DRUG INTERACTIONS

Bile acid sequestering agents such as cholestyramine and colestipol may interfere with the action of Ursochol 250 mg capsules (micronized) by reducing its absorption. Aluminum - based antacids have been shown to adsorb bile acids in vitro and may be expected to interfere with Ursochol 250 mg in the same manner as the bile acid sequestering agents. Estrogens, oral contraceptives and clofibrate (and perhaps other lipid-lowering drugs) increase hepatic cholesterol secretion, and encourage cholesterol gallstone formation and hence may counteract the effectiveness of Ursochol 250 mg.

Carcinogenicity, Mutagenicity and Impairment of Fertility

In two 24-month oral carcinogenicity studies in mice, ursodiol at doses up to 1.000 mg/kg/day (3.000 mg / m^2 / day) was not tumorigenic. Based on body surface area, for a 50 kg person of average height (1.46 m body surface area). This dose represents 5.4 times the recommended maximum clinical dose of 15 mg / kg / day (555 mg / m^2 /day)

In a two-year oral carcinogenicity study in Fischer 344 rats, ursodiol at doses up to 300 mg /m^2 / day (1.800 mg / kg / day. 3.2 times the recommended maximum human dose based on body surface area) was not tumorigenic. In a life-span (126-138 weeks) oral carcinogenicity study, Sprague-Dawley rats were treated with doses of 33 to 300 mg/kg/day, 0.4 to 3.2 times the recommended maximum human dose based on body surface area. Ursodiol produced a significantly (P < 0.5. Fisher's exact test) increased incidence of pheochromocytomas of the adrenal medulla in females of the highest dose group.

In 103-week oral carcinogenicity studies of lithocholic acid, a metabolite of ursodiol, doses up to 250 mg / kg / day in mice and 500 mg / kg / day in rats did not produce any tumors. In a 78 -week rat study intrarectal instillation of lithocholic acid (1 mg / kg / day) for 13 months did not produce colorectal tumors.

A tumor-promoting effect was observed when it was administered after a single intrarectal dose of a known carcinogen N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine. On the other hand, in a 32 -week rat study, ursodiol at a daily dose of 240 mg/kg (1.440 mg / m^2, 2.6 times the maximum recommended human dose based on body surface area) suppressed the colonic carcinogenic effect of another known carcinogen azoxymethane.

Ursodiol was not genotoxic in the Ames test, the mouse lymphoma cell(L5178Y.TK+/-) forward mutation test, the human lymphocyte sister chromatid exchange test, the mouse spermatogonia chromosome aberration test, the Chinese hamster micronucleus test and the Chinese hamster bone marrow cell chromosome aberration test.

Ursodiol at oral doses of up to 2.700 mg / kg / day (16.200 mg / m^2 / day, 29 times the recommended maximum human dose based on body surface areas) was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats

Pregnancy, Teratogenic Effects. Pregnancy Category B

Teratology studies have been performed in pregnant rats at oral doses up to 2.000 mg / kg / day (12.000 mg / m^2/ day, 22 times the recommended maximum human dose based on body surface area) and in pregnant rabbits at oral doses up to 300 mg / kg / day (3600 mg / m^2/ day, 7 times the recommended maximum human dose based on body surface area) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to ursodiol.

There are no adequate or well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers

It is not known whether ursodiol is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ursochol 250 mg is administered to a nursing mother.

Pediatric Use The safety and effectiveness of ursochol 250 mg in pediatric patients have not been established.

ADVERSE EVENTS (AEs)

The following table summarizes the AEs observed in the two placebo - controlled clinical trials.

ADVERS EVENTS	VISIT AT 12 MONTHS		VISIT AT 24 MONTHS	
	UDCA n(%)	Placebo n(%)	UDCA n(%)	Placebo n(%)
Diarrhea	---	---	1(1.32)	---
Elevated creatinine	---	---	1(1.32)	---
Elevated blood glucose	1(1.18)	---	1(1.32)	---
leukopenia	---	---	2(2.63)	---
Peptic ulcer	---	---	1(1.32)	---
Skin rash	---	---	2(2.63)	---

Note: Those AEs occurring at the same or the higher incidence in the placebo as in the UDCA group have been deleted from this table (this includes diarrhea and thrombocytopenia at 12 months, nausea/vomiting, fever and other toxicity).

UDCA = Ursodeoxycholic acid = Ursodiol

In a randomized, cross-over study in sixty PBC patients, four patients (6.7%) experienced one serious adverse event each (diabetes mellitus, cyst and breast neoplasm (experienced by two patients)). No deaths occurred in the study. Forty - three patients (43, 71%) experienced at least one treatment-emergent adverse event (TEAEs) during the study. The most common (>5%) TEAEs were asthenia (11.7%), dyspepsia (10%), peripheral edema (8.3%), hypertension (8.3%), nausea (8.3%), GI disorders(5%), chest pain(5%) and pruritus(5%). Seven patients (11.6%) reported nine events that were judged as possibly or probably related to study medication. These nine TEAEs included abdominal pain and asthenia (1patient), nausea (3 patients), dyspepsia (2 patients) and anorexia and esophagitis (1 patient each). One patient on the BID regimen (total dose 1000mg) withdrew due to nausea. All of these nine TEAEs except esophagitis were observed with the BID regimen at a total daily dose of 1000 mg or greater.

OVERDOSE

Accidental or intentional overdosage with ursodiol has not been reported. The most severe manifestation of overdosage would likely consist of diarrhea which should be treated symptomatically. Single oral doses of ursodiol at 10, 5, 10 g / kg in mice, rats and dogs. respectively, were not lethal. A single oral dose of ursodiol at 1.5g / kg was lethal in hamsters. Symptoms of acute toxicity were salivation and vomiting in dogs, and ataxia, dyspnea, ptosis, agonal convulsions and coma in hamsters.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended Ursochol dose is 13 - 15 mg / kg/d. for adults with Cholestatic disease.

HOW SUPPLIED

Each Ursochol 250 mg capsule contains 250 mg of ursodiol (micronized). Available in two Al/PVC strips each of 10 capsules (micronized) in carton box and insert leaflet.

STORAGE: Store in a dry place at a temperature not exceeding 30°C .

Keep medicines out of reach of children

Produced by: Medical Union Pharmaceuticals,
Abu -Sultan, Ismailia, Egypt.
Issue Date: 25 / 9 / 2001, Revision Date:16 / 9 / 2013

MUP

150225079015

أورسوكول

المادة الفعالة:

تحتوى كل كبسولة على:

حمض أورسودى أوكسى كوليك ٢٥٠ مجم.

الوصف:

يتوفر أورسوكول ٢٥٠ مجم على هيئة كبسولة للتناول بالفم.

أورسوكول هو (أورسوديول، (حمض أورسودى أوكسى كوليك ف.أ.)) حمض الصفراء الذى يفرزه الكبد بشكل طبيعى والموجود بكميات صغيرة فى الصفراء داخل جسم الإنسان وبكميات أكبر فى العصارات الصفراوية لبعض أنواع معينة من الدببة ويتكون مسحوقه الأبيض المر المذاق من جسيمات بللورية قابلة للذوبان بسهولة فى الكحول الإيثيلى وحمض الخليك الجليدى القابل للذوبان بسهولة فى الكلوروفورم والشحيح الذوبان فى الإثير وغير قابل للذوبان فى الماء.

المواد الغير فعالة:

بيتاسيكلوديكسترين، بولى سوربيت ٨٠، ميكروكريستلاين سيليولوز، (أفيسيل قاعدة – ١٠١)، بوفيدون ٩٠، كروس كارميللوز صوديوم (آسى – داى – سول)، تلك.

المواد الجيلاتينية واللون: جيلاتين، تيتانيوم دايوكسيد، بريليانت بلو، كارموازين، كينولين.

الصيدلة الإكلينيكية:

يتواجد أورسوديول (حمض أورسودى أوكسى كوليك) بشكل طبيعى كجزء صغير من إجمالى الأحماض المرارية فى الإنسان (حوالى٥%) وبعد تناوله عن طريق الفم يتم امتصاص أغلبية أورسوديول من خلال الانتشار السلبى ويكون غير كامل وفور امتصاصه يخضع أورسوديول للعصارة الكبدية لمدى يبلغ حوالى ٥٠% وذلك فى غياب أمراض الكبد وعند زيادة شدة أمراض الكبد يقل مدى العصارة داخل الكبد. يقترن أورسوديول مع جلايسين أو تورين وبعدها يتم إفرازه فى الصفراء. تمتص اقترانات أورسوديول فى الأمعاء الدقيقة من خلال آليات سلبية ونشطة ويمكن أيضاً لهذه الاقترانات أن تنفصل فى المعى اللفائفى عن طريق الإنزيمات المعوية، مؤدية إلى تكوين أورسوديول حر يعاد امتصاصه واقترانه داخل الكبد ويمر أورسوديول غير الممتص داخل القولون حيث أنه فى معظم الأحوال يتم فصل الديهيدروكسيل –٧ عنه ليتحول إلى حمض ليثوكوليك (المفرز من الحصوات الصفراوية) وبعض أورسوديول تتحول إلى كينوديول (كينودى أوكسى كولين) عبر وسيط أوكسو – ٧ ويخضع كينوديول أيضا إلى فصل الهيدروكسيل –٧ ليكرن حمض ليثوكوليك.

هذه الايضات قليلة الذوبان وتفرز فى البراز ويعاد امتصاص جزء صغير من حمض ليثوكوليك ويقترن مع جلايسين أو تورين داخل الكبد ويتكبرت فى الوضع الثالث وتفرز اقترانات حمض ليثوكوليك المتكبرت فى الصفراء وبعدها فى البراز.

حمض ليثوكوليك عندما يعطى بشكل دائم للحيوانات يتسبب فى إصابة الكبد بركود الصفراء وربما يؤدى هذا إلى الوفاة بسبب الفشل الكبدى فى أنواع معينة غير قادرة على تشكيل متقارنات الكبريتات ويتم فصل الهيدروكسيل – ٧ عن أورسوديول بشكل أبطأ مما يحدث مع كينوديول وبالنسبة للجرعات ذات الوحدة المتساوية من أورسوديول وكينوديول تكون مستويات الحالة المستقرة لحمض ليثوكوليك فى الأحماض المرارية الصفراوية أقل أثناء تناول أورسوديول عنه عند تناول كينوديول ويمكن للبشر وفصائل الشمبانزى كبرتة حمض ليثوكوليك بالرغم من عدم ربط إصابة الكبد بعلاج أورسوديول حيث ربما تتواجد قابلية منخفضة للتحول إلى كبريتات فى بعض الأفراد وعلى الرغم من ذلك لم يتم تفسير هذا النقص بشكل واضح ولا بد وأن يحدث ذلك فى حالات نادرة للغاية وفقاً للخبرة العلاجية المتعلقة بفحص آلاف المرضى على مدى السنوات الماضية بعد تعاطيهم أورسوديول. بالنسبة للأشخاص الأصحاء يرتبط على الأقل ٧٠% من أورسوديول ببروتينات البلازما وليس لدينا معلومات متاحة تتعلق بارتباط أورسوديول المقترن مع بروتينات البلازما فى الأشخاص الأصحاء أو فى مرضى التشمع الصفراوى الابتدائى، فلم يحدد حجم التوزيع ولكن من المتوقع أن يكون أصغر لأن العقار يوزع فى الأغلب كعقار للصفراء والأمعاء الدقيقة حيث يفرز أورسوديول فى المقام الأول فى البراز ومع العلاج يتزايد إفراز البول ولكن تبقى بنسبة أقل من ١% فيما عدا ما يتعلق بأمراض الركود الصفراوى الحاد للكبد.

وخلال التناول الدائم لعقار أورسوديول يتحول بشكل رئيسى إلى حمض صفراوى رئيسى وحمض بلازما صفراوية وبتناول الجرعات المزمنة التى تبلغ من ١٣ إلى ١٥ مجم / كجم / يوم يشكل أورسوديول ٣٠ – ٥٠% من الحمض الصفراوى وحمض البلازما الصفراوية.

الدراسات الإكلينيكية:

بالولايات المتحدة الامريكية وفى عدة مراكز تم إجراء دراسة ضابطة عشوائية مزدوجة المجهول باستخدام العقار الوهمى لتقييم مدى فاعلية حمض أورسودى أوكسى كوليك عند تعاطيه بجرعة من ١٣ – ١٥ مجم / كجم / يوم حيث تم إعطاؤه من خلال ٣ أو ٤ جرعات مقسمة على ١٨٠ مريض يعانون من التشمع الصفراوى الابتدائى (٧٨ تلقوا أربع جرعات يومياً) وعند اكتمال الحصة المزدوجة المجهولية دخل جميع المرضى فى مرحلة تمديد المعالجة الفعالة المفتوحة.

فى حالة فشل العلاج تم تحديد نقطة النهاية ذات الفعالية الرئيسية التى تم قياسها خلال الدراسة بالموت والاحتياج إلى زراعة الكبد والتعاقب النسيجى من خلال مرحلتين أو بالنسبة لتلف الكبد وتطور الدوالى والاستسقاء أو التهاب الدماغ والتعب الشديد جداً والحكة وعدم القدرة على احتمال الدواء ومضاعفة مصل البيليروبين والانسحاب الطوعى، وبعد عامين من المعالجة مزدوجة المجهولية انخفض معدل حدوث فشل فى العلاج إلى حد كبير بالنسبة لمجموعة أورسوديول (التى بلغ عددها ٨٩ مريض) وذلك بالمقارنة بمجموعة العقار الوهمى (التى بلغ عددها ٩١ مريض) وتأجل أيضا زمن الفشل فى العلاج بشكل ملحوظ فى المجموعة التى تعالج بعقار أورسوديول دون النظر إلى المرحلة النسجية أو مستويات الخط القاعدى للبيليروبين (> ١,٨أو≥ ١,٨ مجم/ ديسيلتر).

باستخدام مفهوم فشل العلاج الذى استثنى مضاعفة مصل البيليروبين والانسحاب الطوعى تأجل بشكل ملحوظ وقت فشل العلاج بالنسبة لمجموعة أورسوديول وبمقارنة مجموعة العقار الوهمى نتج عن العلاج بعقار أورسوديول تحسن ملحوظ فى المصل الكبدى التالى المنتج كيميائيا عند مقارنته بالخط القاعدى: بيليروبين كلى ومصل الجلوتاميك أوكسالوأسيتك الفمرى والفوسفاتيز القلوى والجلوبيولين المناعى.

تم إجراء دراسة ثانية فى كندا على عينة عشوائية من ٢٢٢ مريض ممن يعانون من التشمع الصفراوى الابتدائى بإعطائهم أورسوديول بجرعة تبلغ ١٤ مجم/ كجم / يوم أو العقار الوهمى حيث تم تناول جرعة واحدة يومياً بالطريقة المزدوجة المجهولية على مدى عامين وبعد انقضاء العامين لوحظ فرق كبير ذو دلالة إحصائية بين العلاجين لصالح العلاج باستخدام عقار أورسوديول وتمثل ذلك فى الآتى: انخفاض فى نسبة المرضى المتعاطين لزيادة أكثر من ٥٠% من مصل البيليروبين: انخفاض وسطى فى البيليروبين والترانساميتيزات والفوسفاتيز القلوى ومعدل وقوع فشل العلاج ووقت فشل العلاج وقد تضمن تعريف فشل العلاج وقف الدراسة لأى سبب والمستوى الكلى لمصل البيليروبين الأكبر من أو المساوى لـ ١,٥ مجم / ديسيلتر أو الزيادة لمستوى مساوى لـ أو أكبر بمرتين من مستوى الخط القاعدى وتطور الاستسقاء أو التهاب الدماغ وكان تقييم المرضى بعد أربع سنوات أو اكثر غير واف نظراً لمعدل التسرب المرتفع وقلة عدد المرضى ولذلك لم يتم تقييم الموت والاحتياج إلى زراعة الكبد والتعاقب النسيجى من خلال مرحلتين أو بالنسبة لتلف الكبد وتطور الدوالى والاستسقاء أو التهاب الدماغ والتعب الشديد جداً والحكة وعدم القدرة على احتمال الدواء ومضاعفة مصل البيليروبين والانسحاب الطوعى.

فى دراسة انتقالية لعينة عشوائية خلال فترتين لخمسين من مرضى التشمع الصفراوى الابتدائى مقارنة بفاعلية أورسوديول من خلال تناول جرعتين فى اليوم مقابل أربع جرعات فى اليوم مقسمة جداول من خمسين مريض لمدة ٦ أشهر فى كل فترة انتقالية من فترتى الدراسة حيث لم تكن النسبة المئوية الفعالة للتغيرات من الخط القاعدى تجاه نتائج اختبار الكبد واختبار قياس درجة الخطورة بمقياس مايو (التى بلغ عددها ٤٦ مريض) وتخصب المصل باستخدام حمض أورسودى أوكسى كوليك (التى بلغ عددها ٣٤ مريض) ذات أهمية من الناحية الإحصائية مع أى جرعة تعطى فى أى فترة فاصلة وقد أوضحت هذه الدراسة أن جرعة أورسودى أوكسى كوليك التى تعطى أربع مرات فى اليوم، علاوة على ذلك تم إعطاء أورسوديول كجرعة منفردة (مرة كل يوم) مقابل ثلاث جرعات وفقاً لجداول ١٠ من المرضى ونتيجة لقلة عدد المرضى فى هذه المرحلة من الدراسة كان من المستحيل عقد مقارنات إحصائية بين المجموعتين.

دواعى الاستعمال:

يشار إلى كبسولات أورسوكول (أورسوديول) على أنها علاج لمرضى التشمع الصفراوى الابتدائى.

موانع الاستعمال:

فرط الحساسية أو الحساسية الشديدة من أورسوديول أو أى من مكونات هذا المركب الدوائى.

التحذيرات والإحتياطات:

– التحسن فى إختبارات إنزيمات الكبد بالبلازما لا يرتبط دائماً بالتحسن فى الحالة المرضية للكبد. يجب متابعة إختبارات إنزيمات الكبد بالبلازما كل شهر لمدة ثلاث أشهر بعد بداية العلاج وكل ستة أشهر بعد ذلك.

– يجب التوقف عن تناول العلاج إذا ارتفعت مستويات إنزيمات الكبد بالبلازما.

– الإستخدام طويل المدى لجرعات تتعدى الموصى بها من الأورسوديول (١٣–١٥ مجم / كجم / يوم) كان مصحوباً بتحسن فى إختبارات إنزيمات الكبد بالبلازما ولكنه لم يؤدى إلى تحسن فى فترة البقاء على قيد الحياة وكان مصحوباً بمعدلات أعلى من الأعراض الجانبية الشديدة (بما فيها حدوث الوفاة أوزرع الكبد) مقارنة بالعلاج الإرضائى.

التفاعلات الدوائية:

المركبات الفاصلة للحمض المرارى مثل كوليستيرامين والكوليستيبول ربما تتداخل مع عمل أورسوكول عن طريق تقليل امتصاصه، وقد اتضح معملياً أن مضادات الحموضة القائمة على الألومنيوم تمتز الأحماض المرارية ومن المتوقع أن تتداخل مع أورسوكول بنفس الطريقة التى تقوم بها المركبات الفاصلة للحمض المرارى، وتزيد الإستروجينات وموانع الحمل الفموية وكلوفيبرات (وربما عقاقير خفض الدهون) من إفراز الكولستيرول فى الكبد وتشجع على تكوين حصوات من الكولستيرول وبالتالى قد تبطل فاعلية أورسوكول.

السرطنة والتحول الخلقى وضعف الخصوبة:

اتضح من خلال دراستين على مدى ٢٤ شهر تتعلق بالسرطنة الفموية فى الفئران أن جرعات أورسوديول التى تصل إلى ١,٠٠٠ مجم / كجم / يوم (٣,٠٠٠ مجم / م٢ / يوم) لم تكون مسببة للأورام واستناداً لمساحة سطح الجسم لشخص يبلغ وزنه ٥٠ كجم ذا طول متوسط (١,٤٦م – مساحة سطح الجسم) تمثل هذه الجرعة ٥,٤مرات فوق الحد الأعلى من الجرعة العلاجية الموصى بها التى تبلغ ١٥ مجم / كجم / يوم (٥٥٥ مجم/م٢ / يوم).

من خلال دراستين أجريتا على جرذان فيشر على مدى عامين تتعلقان بالسرطنة الفموية عند ٣٤٤ من الجرذان، تبين أن جرعات أورسوديول التى تصل إلى ٣,٠٠ مجم / كجم/ يوم (١,٨٠٠مجم / م٢ / يوم بواقع ٣,٢ مرة الحد الأعلى للجرعة البشرية الموصى بها استناداً لمساحة سطح الجسم) لم تكن مسببة للأورام. من خلال دراسة طوال مدة حياة تبلغ (١٢٨– ١٣٨ أسبوع) تتعلق بالسرطنة الفموية تم معالجة فئران سبراج – داولى بجرعات من ٣٣ إلى ٣٠٠ مجم / كجم / يوم، بواقع من ٠,٤ إلى ٣,٢ مرات فوق الحد الأعلى من الجرعة البشرية الموصى بها استناداً إلى مساحة سطح الجسم. حيث سبب أورسوديول (بالاختبار الدقيق على جرذان فيشر P<٠,٥)بشكل ملحوظ حدوث متزايد لورم فى خلايا الكروماتين القاتمة المتعلقة بالنخاع الكظرى فى إناث المجموعة المتعاطية للجرعة الأعلى. من خلال دراسات استغرقت ١٠٣ أسبوع تتعلق بالسرطنة الفموية لحمض ليثوكوليك لم يسبب أيض أورسوديول الذى وصلت جرعاته إلى ٢٥٠ مجم / كجم / يوم فى الفئران و ٥٠٠ مجم / كجم / يوم فى الجرذان أية أورام ومن خلال دراسة على الفئران استغرقت ٧٨ أسبوع لم يسبب الإدخال التدريجى لحمض ليثوكوليك فى المستقيم (١مجم / كجم / يوم) طوال ١٣ شهر أورام فى القولون. تم ملاحظة الأثر المعزز للأورام عند تناول العقار بعد أخذ جرعة فى المستقيم تعرف بـ ن–ميثيل – ن– نيترو – ن– نيتروزوجوانيدين. من ناحية أخرى ومن خلال دراسة مدتها ٣٢ أسبوع أجريت على الجرذان اتضح أن تناول جرعة يومية ٢٤٠ مجم / كجم (١,٤٤٠ مجم / م بواقع ٢,٦ مرة فوق الحد الأعلى للجرعة البشرية الموصى بها استناداً على مساحة سطح الجسم) من أورسوديول تعوق أثر سرطنة القولون المتعلق بالنوع الآخر المعروف ب(آزوكسى ميثان المسرطنة).

لم يكن أورسوديول مسببا للسمية الجينية عند إجراء اختبار آميز (سرطان الغدة الليمفاوية L5178Y, TK+/-) ا لتالى لاختبار الطفرة التقدمية للخلايا الليمفاوية للفأر واختبار التنادلات اللونية الشقيقة للخلايا الليمفاوية البشرية واختبار الزيغ الصبغى للخلايا النطفية حاملة المنى واختبار النوبة للجرذ الإربى الصينى واختبار الزيغ الصبغى لخلايا نخاع العظام.

وجد عند تناول الجرعات الفموية من أورسوديول والتى تتجاوز ٢,٧٠٠ مجم / كجم / يوم (١٦,٢٠٠ مجم / م٢ / يوم، بواقع ٢٩ مرة فوق الحد الأعلى للجرعة البشرية الموصى بها استناداً على مساحة سطح الجسم)، عدم وجود أثر على الخصوبة والأداء الإنتاجى عند ذكر وأنثى الجرذان.

الحمل:

تأثيرات مسخية : الحمل من الفئة ب:

تم إجراء دراسات علم تشوه الأجنة والعيوب الخلقية فى إناث الجرذان الحوامل عند تناول جرعات فموية تصل إلى ٢,٠٠٠ مجم / كجم / يوم (١٢,٠٠٠ مجم / م٢ / يوم، بواقع ٢٢ مرة فوق الحد الأعلى للجرعة البشرية الموصى بها استناداً على مساحة سطح الجسم) وفى إناث الأرانب الحوامل عند تناول جرعات فموية تصل إلى ٣٠٠ مجم / كجم / يوم، (٣,٦٠٠ مجم / م٢ / يوم)، بواقع ٧ مرات فوق الحد الأعلى للجرعة البشرية الموصى بها استناداً على مساحة سطح الجسم) حيث أظهرت تلك الدراسات عدم وجود دليل لضعف الخصوبة أو إضرار للجنين نتيجة تناول أورسوديول. ليس هناك دراسات كافية أوضابطة أجريت على النساء الحوامل لأن الدراسات المتعلقة بالتناسل الحيوانى ليست دائماً تنبوئية تجاه الاستجابة البشرية حيث يجب استخدام هذا العقار أثناء فترة الحمل فقط إذا ما كان هناك حاجة ماسة له.

الأمهات المرضعات:

ليس معروفاً إذا ما كان أورسوديول يفرز فى اللبن البشرى أم لا لأن هناك العديد من الأدوية التى تفرز فى اللبن البشرى لذا يجب توخى الحذر الشديد عند تناول الأم المرضعة لعقار أورسوكول.

استخدام العقار للأطفال:

لم يتم تأكيد أمان وفاعلية أورسوكول عند المرضى من الأطفال.

الآثار الجانبية: يلخص الجدول التالى الآثار الجانبية التى تم ملاحظتها فى إثنين من التجارب العلاجية الضابطة باستخدام العقار الوهمى:

الآثار الجانبية	زيادة بعد ١٢ شهر		زيادة بعد ٢٤ شهر	
	حمض أورسودى أوكسى كوليك العدد (النسبة المئوية)	العقار الوهمى العدد (النسبة المئوية)	حمض أورسودى أوكسى كوليك العدد (النسبة المئوية)	العقار الوهمى العدد (النسبة المئوية)
الاسهال	–	–	١ (١,٣٢)	–
ارتفاع الكرياتينين فى الدم	–	–	١ (١,٣٢)	–
ارتفاع الجلوكوز فى الدم	١ (١,١٨)	–	١ (١,٣٢)	–
نقص الكريات البيضاء	–	–	٢ (٢,٦٣)	–
القرحة الهضمية	–	–	١ (١,٣٢)	–
الطفح الجلدى	–	–	٢ (٢,٦٣)	–
ملحوظة : تم محو تلك الآثار الجانبية الخاصة بمعدل وقوع مشابه أو أعلى للعقار الوهمى كما فى مجموعة أورسودى أوكسى كوليك من هذا الجدول (وهذا يشمل الإسهال والصفائح الدموية بعد مرور ١٢ شهر، الغثيان / القئ، الحمى والسميات الأخرى).				
أورسودى أوكسى كوليك = أورسوديول				

من خلال دراسة انتقالية أجريت على عينة عشوائية مكونة من ٦٠ من مرضى التشمع الصفراوى الابتدائى كان هناك أربعة مرضى (٦,٧%) يعانون من أحد الآثار الجانبية الخطيرة (مرض السكرى، سرطان المثانة وسرطان الثدى (على أثنين من هؤلاء المرضى)) ولم تسجل حالات وفيات خلال فترة الدراسة وكان هناك ثلاثة وأربعون من المرضى (٤٣,٧١%) على الأقل يعانون من الآثار الجانبية الناشئة عن العلاج وذلك طوال فترة الدراسة وتمثلت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً الناشئة عن العلاج (> ٥ %) فى المرضى: الوهن (١١,٧%) من المرضى، وعسر الهضم (١٠%) من المرضى، الوذمة الطرفية (٨,٣%) من المرضى وارتفاع ضغط الدم (٨,٣%) من المرضى، الغثيان (٨,٣%) من المرضى، اضطرابات هضمية (٥%) من المرضى، ألم فى الصدر (٥%) من المرضى، الحكة (٥%) من المرضى، وقد وصف سبعة مرضى (١١,٦%) تسعة آثار قدرت على أنها من الممكن أو من المحتمل أن ترتبط بعلاج الدراسة وحيث تضمنت تلك الآثار الجانبية التسعة الناشئة عن العلاج ألم فى البطن ووهن وقد عانى منها مريض واحد وعانى ثلاثة مرضى من الغثيان وعانى مريض واحد من عسر الهضم وعانى مريض واحد من فقدان الشهية، وعانى مريض واحد من التهاب المرئ وقد انسحب مريض واحد بسبب الغثيان حيث كان ممارساً للحمية مرتين يومياً (وتناول جرعة كلية بلغت ١٠٠٠ مجم). تمت ملاحظة جميع تلك الآثار الجانبية الناشئة عن العلاج باستثناء التهاب المرئ وذلك مع حمية مرتين يومياً وبجرعة يومية كلية تبلغ ١٠٠٠ مجم أو أكثر.

فرط الجرعة:

لم يتم تسجيل تناول أية جرعات زائدة من أورسوديول بطريق الخطأ أو بالتعمد ويحتمل أن تكون أشد أعراض تناول الجرعات الزائدة الإسهال الذى يجب معالجة أعراضه. لم تكن الجرعة الفموية الواحدة من أورسوديول التى كانت ١٠و٥ و١٠جم / كجم فى الفئران والجرذان والكلاب على التوالى مميتة بينما كانت الجرعة الفموية الواحدة من أورسوديول التى تبلغ ١,٥ جم / كجم مميتة فى الجرذان الأرنبية وتمت ملاحظة أعراض درجة السمية الحادة التى تمثلت فى زيادة إفراز اللعاب والقئ فى الكلاب وأعراض الترنح وضيق فى التنفس واسترخاء وتشنجات احتضار وغيبوبة فى الجرذان الأرنبية.

الجرعة والتناول:

تبلغ الجرعة الموصى بها للكبار الذين يعانون من ركود الصفراء ١٣ – ١٥ مجم / كجم / يوم.

شكل المنتج :

تحتوى كل كبسولة جيلاتينية من **أورسوكول** على ٢٥٠ مجم من أورسوديول المتوفر فى ٢ شريط (بى فى سى/ ألومينيوم) بكل منها ١٠ كبسولات جيلاتينية رخوة فى علبة كرتون مع النشرة الداخلية.

التخزين: يحفظ فى مكان جاف وعند درجة حرارة لا تزيد عن ٣٠ درجة مئوية.

يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال

MUP

إنتاج: شركة المهن الطبية للأدوية
أبو سلطان ــ الإسماعيلية ــ مصر
تاريخ الإصدار: ٢٠٠١/٩/٢٥ ، تاريخ المراجعة: ١٦/ ٩/ ٢٠١٣