

أورسوليس كسولات

(1) اسم المنتج الطبي:
أورسوليس كسولات
المادة الفعالة:
حامض أورسوديوكسيكوليك
سيليمارين

(2) التركيب النوعي والكمي:
تحتوي كل كبسولة أورسوليس على المواد الفعالة:
4 حبات أورسوديوكسيكوليك 250 مجم
4 سيليمارين (70%)
المكونات المتكاملة (نظر) (١)

(3) الشكل الصيدلاني:
كبسولة بيضاوية ملسية
المنظر: كبسولة بيضاوية ملسية غير شفافة، وتحتوي على مسحوق أبيض متناوب و خبيبات.

(4) التفاصيل الإكلينيكية:

1. الاستعمالات العلاجية:
• علاج آلام وتشنج التليف المراري الأولي و تراكم الدهون شريطة ألا يكون هناك تليف كبدي غير قابل للتصحيح.
• آلام المعدة الحادة
• إزالة الحصى المرارية الكوليسترولية والمثلاً والتي لا يزيد قطرها على 15 ملم في المرضى الذين لم يجرى علاجهم
• يوظفها على الرغم من وجود الحصى.
2. الجرعة وطريقة و مدة الاستعمال:
• تختلف الجرعة وفقاً لنوع المرضين و الشدة المرضية.
• يوصى بجرعة 4 كبسولات يومية تقبلية في علاج أعراض المرارة الكبد المتضخمة بتركيز السائل المراري أعلى من الطبيعي.
• الجرعة الموصى بها من حامض الأورسوديوكسيكوليك هي 12 - 15 مجم/كجم يومياً للبالغين المصابين بمرحى ركود الصفراء المرارية.
• يجب تناولها مع الطعام.

وزن الجسم	الجرعة اليومية	مداومة	طهراً	مداومة
5.0-34 كجم	4 كبسولة	1	-	1
35-50 كجم	3 كبسولة	1	-	1
51-70 كجم	4 كبسولة	1	-	1
أكثر من 70 كجم	5 كبسولة	1	1	1

• والجرعة اليومية المذكورة أعلاه من حامض أورسوديوكسيكوليك متوافقة مع جرعة سيليمارين، التي تعتمد على حالة المرضين، و تتراوح من 3.4 كبسولات (مجم) 400-1500 مجم.
• يجب إنتاج كبسولات كل مع بعض المرار، وينبغي كبحي الحذر لضمان أن تؤخذ على نحو منتظم.
• إن استخدام أورسوليس كسولات في حالات التليف المراري الأولي قد يستمر إلى أجل غير مسمى.
• في حالات نادرة من مرضى التليف المراري الأولي، قد تتلف الأجزاء الإكلينيكية في بداية العلاج، مثل زيادة الحكة إن حدثت هذا، ينبغي أن يستمر العلاج ولكن جرعة أورسوليس كبسولة واحدة يومياً، ثم تزداد الجرعة تدريجياً (1 كبسولة كل أسبوع) إلى أن يتم الوصول إلى الجرعة اليومية في نظام الجرعات.
• موانع الاستعمال:
• أورسوليس كسولات قد لا يستخدم في:
• التهاب الكبد في اليوسيلة المرارية أو القناة المرارية
• إسداد القناة المرارية (إسداد القناة المرارية العامة أو إسداد الأبواب المرارية).

أورسوليس كسولات ينبغي ألا يستخدم في:
• المرضى الذين مرارهم لا يمكن تصويبها شعاعياً.
• الحصى المرارية المتكثفة.
• انخفاض التمرارة الضخيم.
• الحمض المراري المنكسر.

• التحذيرات خاصة و التحذيرات خاصة بالاستخدام:
• ينبغي أن تؤخذ أورسوليس كسولات تحت إشراف طبي.
• إن تمكن اختبارات وظائف الكبد لا يتطابق دائماً مع تمكن الحالة المرضية للكبد.

• لها قابلية موصلة وحدت إيزيمات ALT، AST، AP، GGT و الفيليبورين شهرياً لمدة ثلاثة أشهر بعد بدء العلاج، ثم كل ستة أشهر بعد ذلك.
• ينبغي إيقاف العلاج في حالة زيادة مستويات هذه المؤشرات.
• الاستخدام طويل الأمد لجرعات تتجاوز الجرعة الموصى بها من حامض أورسوديوكسيكوليك (أي 12-15 مع/كجم يومياً) يرتبط بمتشغل اختلالات وظائف الكبد ولكن لا يُحتمل البقاء على قيد الحياة، كما يرتبط بارتفاع في معدلات الآثار الجانبية الخطيرة (بما في ذلك الوفاة أو زرع الكبد) مقارنة مع الدواء الرئسي.
• من أجل تقييم التقدم في العلاجية و الكشف الفوري عن أي تكتل في الحصى المرارية أحياناً على حجم الحصى ينبغي تصوير المرارة بالموجات فوق الصوتية بعد 6 - 10 شهر من بداية العلاج.

(5) التفاعل مع العقاقير الطبية الأخرى وغيرها من أشكال العلاج:

حامض أورسوديوكسيكوليك
• لا ينبغي تناول أورسوليس كسولات في نفس الوقت مع كوليرستاتين، كوليرستول، أو مضافات الموصولة التي تحتوي على حديد وكوبالدينوم حيث إن تلك المستحضرات تتداخل مع حامض أورسوديوكسيكوليك في الأمعاء مما يقلل الامتصاص و الفاعلية.
• وإذا كان من الضروري استخدام مستحضر يحتوي على إحدى هذه المواد، يجب أن يؤخذ على الأقل قبل أو بعد أورسوليس كسولات بمساعتين.
• أورسوليس كسولات يمكن أن تزيد من امتصاص الميتوكلوسين من الأمعاء، لذلك ينبغي التحقق من تركيزات هذه المادة في الدم من قبل الطبيب في المرضى الذين يتلقون العلاج بالميتوكلوسين، و يتم تعديل جرعة الميتوكلوسين إذا لزم الأمر.
• في حالات معزولة، أورسوليس كسولات يمكن أن يقلل من امتصاص سيروفلوكساسين.
• حامض أورسوديوكسيكوليك يقلل من أعلى تركيز في البلازما (Cmax) و المساحة التوافقية تحت منحنى (AUC) لمدة ثمانية أيام من مضافات الكالسيوم. يجب هذا الأساس، جابا إلى جنب مع النتائج في المختبر، لا يكون من المفترض أن حامض أورسوديوكسيكوليك يمتد إيزيم تليخيص الأدوية السيوكروم P450 3A4.
• ينبغي إيقاف أي نوع من العقاقير التي في التداخل مع الأدوية التي يتم ليحسها عن طريق هذا الإيزيم، وتعديل الجرعة قد يكون ضرورياً.
• سيليمارين
• يتداخل في تأثيرات العلاج الذي يدل عمل الاستروجين و موانع الحمل من الدم بسبب اثره الاستروجينية المحتملة.

(6) الحمل و الرضاعة:

حامض أورسوديوكسيكوليك
• قادت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات للأعلى على آثاره خلال فترة المرحلة المبكرة من الحمل.
• هناك خبرة غير كافية في البشر في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.
• النساء اللاتي هن في سن الإنجاب، يعانين بحامض أورسوديوكسيكوليك إذا كن يستخدمن وسائل منع حمل يمكن الاعتماد عليها، و يجب استبعاد الحمل قبل بدء العلاج.
• لا يوصى بالتلق والرضاعة، لا ينبغي أن يتم العلاج بحامض أورسوديوكسيكوليك خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (نظر أيضاً (5) (3)).
• وبما أنه لا يوجد بيانات كافية عن مرور حامض أورسوديوكسيكوليك إلى لبن الأم، لذا يُنصح بعدم استخدامه خلال فترة الرضاعة.

سيليمارين
• حسب الأثر المشابه للاستروجين الذي يمكن أن يرتبط بتناول سيليمارين، من الإسداد لمرارة العامل أو المرارة التي تعاني من حالات تضخم على الحيوانات أن تجنب تناولها.

(7) الآثار على القدرة على القيادة واستخدام الآلات:

لم لاحظ لتأثير على القدرة على القيادة واستخدام الآلات.

(8) الآثار غير المرغوب فيها:

يحدث تقيح المرارة غير المرغوب فيها على التواتر التالية:

شائعة جداً: أكثر من كل 10 مرضى لم علاجهم	شائعة: أكثر من كل 100 مرضى لم علاجهم	أقل شائعة: أكثر من كل 1000 مرضى لم علاجهم	نادرة جداً: أكثر من كل 10,000 مرضى لم علاجهم أو قد ربما في تلك الحالات المتفرقة
غثاسمة أكثر من كل 100 مرضى لم علاجهم	غثاسمة أكثر من كل 1000 مرضى لم علاجهم	غثاسمة أكثر من كل 10000 مرضى لم علاجهم	غثاسمة أكثر من كل 100000 مرضى لم علاجهم

أكثر جاذبية على الجهاز الهضمي:
• في التجارب الإكلينيكية، تكررت القيء أو الإسهال خلال العلاج بحامض أورسوديوكسيكوليك كان من الوارد حدوث براز مائل الحمض أو إسهال.
• و كان نادراً جداً ما يحدث ألم شديد في الجانب اليمين العلوي من البطن أثناء علاج التليف المراري الأولي.
• وفي حالات نادرة، قد يصبح البراز دهنياً.

اضطرابات الكبد:
• خلال العلاج بحامض أورسوديوكسيكوليك، قد يحدث تكتل في الحصى المرارية

في حالات نادرة جداً،
• خلال علاج المرارة متضخمة من حالات التليف المراري الأولي، في حالات نادرة جداً، أو خط تليف كبدي غير مُشخص، و الذي تتراجع جزئياً بعد بدء توفيق العلاج.

تفاعلات فرط الحساسية:
• في حالات نادرة جداً، قد تحدث حكة.

(1) الجرعة الزائدة:

الإسهال قد يحدث في حالات الجرعة الزائدة وبصفة عامة، يوجد الإسهال الأخرى للجرعة الزائدة من غير المرجح حدوثها، لأن الأحماض من أورسوديوكسيكوليك يتخلص مع زيادة الجرعة و يقلل تأثير أكثر مع البراز.

إذا حدث الإسهال، لا بد من خفض الجرعة. وفي حالات الإسهال المستمر، ينبغي إيقاف العلاج أو يجب اعتبار حدوثه علامة للإسهال، و يتم معالجها بجرعة علاج الأعراض مع استعادة السوائل و توازن الكهارل.

(1) الخصائص الصيدلانية:

1. الخصائص الصيدلانية:
حامض أورسوديوكسيكوليك

• حامض أورسوديوكسيكوليك هو حمض مراري يوجد في الإنسان بشكل طبيعي بمقادير بسيطة.

• بعد تناوله عن طريق الفم، يقلل حامض أورسوديوكسيكوليك من تجميع السائل الصفراء بالميتوكلوسين و يمنع تصنيع الميتوكلوسين في الكبد و امتصاص الأمعاء له و إفرازه في السائل الصفراء.
• كما يقلل قابلية التفتت للميتوكلوسين، و تكون حامض أورسوديوكسيكوليك بولرات مسلفة تتدمج مع الميتوكلوسين، من ثم يتم إزالة حصى المرارة الكوليسترولية المثلاً تدريجياً.

• وفقاً للمعلومات الحالية، فإن فعالية حامض أورسوديوكسيكوليك، في حالات أمراض الكبد المتضخمة بتركيز السائل المراري، تبدو في إسداد الأحماض المرارية المنشطة السامة خلالياً للمرارة أثناء العملية الجراحية للأحماض المرارية الزائدة خلالياً للنساء، التي في جانب حقن المرارة الإفرارية لخلايا الكبد، وكذلك عمليات تنظيم المناعة.
• سيليمارين:
• يثقل الخلايا غشاء الخلايا الكبدية، و يعمل كبسولة للأسمدة و يمنع لتسدة الدمور.

2. الخصائص الحركية للدواء:

حامض أورسوديوكسيكوليك:
• الامتصاص:
• بعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاص حامض أورسوديوكسيكوليك بسرعة في الصائم و يقلل الطوي من خلال النقل النشط، وفي المقابل السطحي من خلال النقل النشط بمعدل امتصاص يتراوح من 60-80% بشكل عام.

• التوزيع:
• بعد الامتصاص، يخضع حامض أورسوديوكسيكوليك كله تقريباً للتوافق الكبدي مع الأحماض الأمينية: جليسين و ثلوثيون، و آخر الثورين الأولين غير الكبد يمثل إلى 70%.
• نمت تأثير الكبدية الحيوية، يحدث تحوّل جزئي ينتج عنه حامض 3-حامض كينولونيكوليك و حامض ليثوكوليك، حامض ليثوكوليك سام للكبد و يسبب تلف الخلايا الكبدية في العديد من النماذج الحيوانية. بينما في البشر، لا يتمسك منه سوى كميات متسيلة جداً و يتم التخلص من سُميتها في الكبد.
• الإخراج:
• نصف الحياة البيولوجية (t1/2) لحامض أورسوديوكسيكوليك هي 8.3-9.8 ساعة، و يفرز عن طريق الصفراء و دهليزية المتلف في المرارة.
• سيليمارين:
• الامتصاص:
• بعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاص سيليمارين.
• يتم تعيق تروية التركيز في الدم بعد ساعتين.
• السمية التي يتم امتصاصها من 10% مع سيليمارين في كبسولات أورسوليس هي 70%.
• التوزيع:
• في الدم و بقرن من 90-95% سيليمارين بالبروتين.
• الإخراج:
• نصف الحياة البيولوجية (t1/2) لسيليمارين هي 6.3 ساعة و يسبب و يفرز في البول أثناء التسمم الحيوانية، و حوالي 90% من الجرعة المتعطله تخرجت في البول أثناء التسمم الحيوانية المعوية.

3. بيانات السلامة قبل الإكلينيكية:

1) السمية الحادة:
2) السمية التوسمية:
تظهرت دراسات السمية حادة الجرعة في الفود الأثر سامة على خلايا الكبد في المجموعات المتعطله جرعات عالية، في



تُشكل تغيرات وظيفية (بما في ذلك تغيرات إيزيمات الكبد)، و التغيرات الشكلية مثل انتشار القناة الصفراء، الورم الشحمية الكلية و تضخم الخلايا الكبدية. هذه التغيرات السامة ترجع إلى حامض ليثوكوليك، الذي ينتج عن التدهور الجزئي لحامض أورسوديوكسيكوليك و الذي في الفود - على عكس البشر - لا ينفذ سميته. الحشرات الإكلينيكية تؤكد أن الآثار المتكشورة لا تتأهلها بالسر.

3) السمية السمية الوعائية:
• كشفت الدراسات حادثة الأجل في الفئران و القرود عدم وجود دليل على حصول الإصابة بالسرطان من حامض أورسوديوكسيكوليك.
• الأبحاث عن حامض أورسوديوكسيكوليك كشف عدم وجود دليل على آثار سمية وراثية.

4) السمية الإنجابية:
• في دراسات على الفئران، حدثت تشوهات الأجنة بعد جرعة حامض أورسوديوكسيكوليك 1000 مع/كجم مع وزن الجسم (تسبب ارتفاع مع الجرعة اليومية 2.81 في المتوسط و 10 كجم).
• و لم يولد حامض أورسوديوكسيكوليك على الحصى لدى الفئران، كما لم يولد على الفئران أثناء و بعد الولادة.
• كما في الأرنبي، لم يحدث آثار مشوهة من حامض أورسوديوكسيكوليك في جرات تمثل إلى 300 مع/كجم مع وزن الجسم.

(1) التفاصيل الصيدلانية:

1) لفئة المواد المتكاملة:
2) المكونات:
3) الشبكات الجرارية:
4) سنوات الصلاحية:
5) نشأ التردد:
6) نشأ كفاءة التوزيع:

2. عدم التوافق:

لا يشهد معروف على الآن.

3. صور الإقران:

1. تعليمات خاصة بالتخزين:
لا يوجد متطلبات خاصة لدرجة التخزين.

2. طبيعة و مكونات الحاوية:
• عبوة بلاستيكية شفافة عميقة اللون، معلومة بوزن الإجمالي.
• الحاوية خالية من شربطين كل منها 10 كبسولات.

3. تعليمات خاصة بالاستخدام و المعالجة و التخلص من الحاوية:
لا يوجد تعليمات خاصة.

4. حامل الإن إنسانوية:
• شركة ميدفارم للأدوية و الصناعات الكيماوية، مصر.

5. التوزيع الجغرافي:
عقد الترخيص الطبية فقط

