Ursoplus

1. Name of the medicinal product

Ursoplus Capsules
Active substance:
- Ursodeoxycholic acid.
- Silymarin.

2. Qualitative and quantitative composition

One **Ursoplus capsule** contains the following active ingredients:
- **Ursodeoxycholic acid 250 mg.**
- **Silymarin (70%) 140 mg.**

For excipients see 6.1.

3. Pharmaceutical form

Hard gelatin capsule.
Appearance: opaque hard gelatin capsule, containing a white compressed powder or granules.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

- For the symptomatic treatment of primary biliary cirrhosis (PBC), provided there is no decompensated hepatic cirrhosis.

- As a liver support to improve liver functions.

- For the dissolution of radiolucent cholesterol gallstones not larger than 15 mm in diameter in patients with a still functioning gall bladder despite the gall stone(s).

4.2 Posology, method and duration of use

- The dose differs according to the type of illness and the response of the patient.
- The following daily dose is recommended for the symptomatic treatment of cholestatic liver diseases e.g. primary biliary cirrhosis (PBC):

+ The daily dose of Ursodeoxycholic acid is 13-15 mg/kg/day for adults with cholestatic diseases.
+ The following regimen is recommended:

Body weight	Daily dose	Morning	Midday	Evening
34 to 50 kg	2 capsules	1	-	1
51 to 70 kg	3 capsules	1	-	2
71 to 100 kg	4 capsules	1	-	3
Over 100 kg	5 capsules	1	1	3

+ And the above daily dose of Ursodeoxycholic acid is compatible with that of Silymarin, which depends on the patient's condition, ranging from 2 to 3 capsules (approx. 140-400 mg).
+ The capsules should be swallowed whole with some liquid. Care should be taken to ensure that they are taken regularly.
+ The use of **Ursoplus capsules** in primary biliary cirrhosis may be continued indefinitely.
+ In patients with primary biliary cirrhosis, in rare cases the clinical symptoms may worsen at the beginning of treatment, e.g. pruritus may increase. Should this occur, therapy should be continued with a dose of one **Ursoplus capsule** daily, and the dosage then gradually increased (by 1 capsule daily each week) until the dose indicated in the respective dosage regimen is reached.

4.3 Contraindications

Ursoplus capsules may not be used in:
- Acute inflammation of the gall bladder or biliary tract.
- Occlusion of the biliary tract (occlusion of the common bile duct or cystic duct).

Ursoplus capsules should not be used in:
- Patients with a gall bladder that cannot be visualized radiologically.
- Calcified gallstones.
- Impaired contractility of the gall bladder.
- Frequent biliary colic.

4.4 Special warnings and special precautions for use

- Ursoplus capsules should be taken under medical supervision.
- Improved serum liver tests do not always correlate with improved liver disease status.
- Continue monitoring of GGT, alkaline phosphatase, AST, ALT and bilirubin every month for three months after start of therapy, and every six months thereafter.
- Treatment should be discontinued if the levels of these parameters increase.
- Long-term use of doses exceeding the recommended dose of Ursodeoxycholic acid (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.
- In order to assess therapeutic progress and for prompt detection of any calcification of the gallstones, depending on stone size, the gall bladder should be visualized (oral cholecystography) with overview and occlusion in standing and supine positions (ultrasound control) 6 – 10 months after the beginning of treatment.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction
Ursodeoxycholic acid:
- **Ursoplus capsules** should not be administered concomitantly with cholestyramine, colestipol or antacids containing aluminium hydroxide and/or smectite (aluminium oxide), because these preparations bind Ursodeoxycholic acid in the intestine and thereby reduce its absorption and efficacy. If it is necessary to use a preparation containing one of these substances, it must be taken at least 2 hours before or after **Ursoplus capsules**.

- **Ursoplus capsules can increase the absorption of cyclosporin from the intestine. In patients receiving cyclosporin treatment, blood concentrations of this substance should therefore be checked by the physician and the cyclosporin dose adjusted if necessary.**

- In isolated cases, **Ursoplus capsules** can reduce the absorption of ciprofloxacin.

- Ursodeoxycholic acid reduces peak plasma concentrations (Cmax) and area under the curve (AUC) of the calcium antagonist nitrendipine. On this basis, together with in-vitro findings, it may be assumed that Ursodeoxycholic acid induces the drug-metabolizing enzyme cytochrome P450 3A4.
Caution should therefore be exercised in cases of co-administration of drugs metabolized via this enzyme, and a dose adjustment may be necessary.
Silymarin:
May interfere with the effects of estrogen replacement therapy and oral contraceptives due to its possible estrogenic effects.

4.6 Pregnancy and lactation

Ursodeoxycholic acid:
- Animal studies have provided evidence of teratogenic effects during the early phase of gestation.
- There is insufficient experience in humans in the first trimester of pregnancy.
- Women of child-bearing age should be treated only if they use reliable contraception. Pregnancy must be excluded before the beginning of treatment.
- For safety reasons, treatment should not be carried out during the first trimester of pregnancy (see also point 5.3.d "Reproduction toxicology").
- Since there are insufficient data on the passage of Ursodeoxycholic acid into breast-milk, use during the lactation period is contraindicated.

Silymarin:
Due to the estrogen-like effect that may be associated with taking Silymarin, it is preferable to exercise caution in pregnant women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
No effects on ability to drive and use machines have been observed.

4.8 Undesirable effects

The evaluation of undesirable effects is based on the following frequency data:

Very common: In more than 1 in 10 patients treated	**Common:** In more than 1 in 100 patients treated
Uncommon: In more than 1 in 1000 patients treated	**Rare:** In more than 1 in 10,000 patients treated
Very rare: In 1 case in 10,000 patients treated or fewer, including isolated cases	

Gastrointestinal side effects:
+ In clinical trials, reports of pasty stools or diarrhea during Ursodeoxycholic acid therapy were common.
+ Very rarely, severe right-side upper abdominal pain has occurred during the treatment of primary biliary cirrhosis.
+ In rare cases, the stool may become fatty.

Hepatobiliary disorders:
+ During treatment with Ursodeoxycholic acid, calcification of gallstones may occur in very rare cases.
+ During therapy of the advanced stages of primary biliary cirrhosis, in very rare cases, decompensation of the hepatic cirrhosis has been observed, which partially regressed after the treatment was discontinued.

Hypersensitivity reactions:
Very rarely, urticaria could occur.

4.9 Overdose
Diarrhea may occur in cases of overdose. In general, other symptoms of overdose are unlikely because the absorption of Ursodeoxycholic acid decreases with increasing dose and therefore more is excreted with the feces.
If diarrhea occurs, the dose must be reduced and in cases of persistent diarrhea, the therapy should be discontinued.
No specific counter measures are necessary and the consequences of diarrhea should be treated symptomatically with restoration of fluid and electrolyte balance.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Ursodeoxycholic acid:

- Ursodeoxycholic acid occurs naturally in human bile in small amounts.

+ After oral administration, it reduces cholesterol saturation of the bile by inhibiting cholesterol synthesis in the liver and cholesterol absorption by the intestine and by decreasing cholesterol secretion into the bile. Presumably as a result of dispersion of the cholesterol and formation of liquid crystals, a gradual dissolution of cholesterol gallstones occurs.

+ According to current knowledge, the effects of Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases are thought to be due to a relative exchange of hydrophobic, lipophilic, detergent-like, toxic bile acids for the hydrophilic, cytoprotective, non-toxic Ursodeoxycholic acid; together with an improvement in the secretory capacity of the hepatocytes, as well as to immune-regulatory processes.

Silymarin
reduces the turnover of membrane phospholipids; stabilizes cell membrane of hepatocytes; has potent antioxidant action and prevents lipid peroxidation.

5.2 Pharmacokinetic properties

Ursodeoxycholic acid:

Absorption:
Following oral administration, Ursodeoxycholic acid is rapidly absorbed in the jejunum and upper ileum through passive transport, and in the terminal ileum through active transport. The rate of absorption is generally 60-80%.
Distribution:
After absorption, Ursodeoxycholic acid undergoes almost complete hepatic conjugation with the amino acids: glycine and taurine.

Metabolism:
+ First-pass clearance through the liver is up to 60%.
+ Under the influence of intestinal bacteria, there is partial degradation to 7-ketolithocholic acid and lithocholic acid. Lithocholic acid is hepatotoxic and causes liver parenchyma damage in a number of animal species. In humans, only very small amounts are absorbed which are sulpholed in the liver and thus detoxified.
Elimination:
+ The biological half life (t1/2) of Ursodeoxycholic acid is 3.5-5.8 hours.
+ Excreted via the bile and ultimately in the feces.
Silymarin
Absorption:
Following oral administration, Silymarin is rapidly absorbed. Peak plasma concentration is achieved after 2 hours. Calculated absorbed fraction from the 140 mg Silymarin of Ursoplus capsules is 70%.
Distribution:
In plasma, 90-95% of Silymarin is bound to the protein.

Elimination:
The half life (t1/2) is 6.3 hours. And because of the relatively high molecular weight, (>90%) is excreted via the bile, and about 10% of the administered dose enters the enterohepatic circulation.

5.3 Preclinical safety data

a. Acute toxicity:
Acute toxicity studies in animals have not revealed any toxic damage.

b.Chronic toxicity:
Subchronic toxicity studies in monkeys showed hepatotoxic effects in the groups given high doses, even in the form of functional changes (including liver enzyme changes) and morphological changes such as bile duct proliferation, portal inflammatory foci and hepatocellular necrosis. These toxic effects are most likely attributable to lithocholic acid, a metabolite of Ursodeoxycholic acid, which in monkeys – unlike humans – is not detoxified. Clinical experience confirms that the described hepatotoxic effects are of no apparent relevance in humans.

c. Carcinogenicity and genotoxicity.
+ Long-term studies in mice and rats revealed no evidence of carcinogenic potential of Ursodeoxycholic acid.
+ The test with Ursodeoxycholic acid revealed no evidence of genotoxic affect.

d. Reproductive toxicity:
+ In studies in rats, tail malformations occurred only after a dose of 2000 mg Ursodeoxycholic acid/ kg bodyweight (which would correspond to daily administration of 2.81 in a person weighing 70 kg).
Ursodeoxycholic acid had no effect on fertility in rats, and did not affect peri-/post-natal development of the offspring.
+ In rabbits, no teratogenic effects were found up to a dose of 300 mg Ursodeoxycholic acid/ kg bodyweight.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

1. Gelatin.
2. Colloidal silicon dioxide.
3. Magnesium stearate.
4. Maize starch.
5. Titanium dioxide.

6.2 Incompatibilities
None known to date.

6.3 Shelf-life
3 years.

6.4 Special instructions for storage
No special storage precautions necessary.

6.5 Nature and contents of the container

PVC transparent, colourless film, welded with hot seal lacquer to aluminium foil.
Package: A box of 2 strips, each strip contains 10 capsules.

6.6 Instructions for use and handling, and for disposal
No special instructions.

7. Marketing authorization holder
MINAPHARM Pharmaceuticals
http//www.minapharm.com

8. Legal status
Prescription-only medicine.

MINAPHARM

أورسوبلس كبسولات

(١) إسم المنتج الطبي:
أورسوبلس كبسولات
المادة الفعالة:
• حامض أورسوديوكسيكوليك.
• سيليمارين.

(٢) التكوين النوعي والكمي:
تحتوي كل كبسولة أورسوبلس على المواد الفعالة:
+ حامض أورسوديوكسيكوليك ٢٥٠ مج.
+ سيليمارين (٧٠٪) ١٤٠ مج.
المكونات المكملة: أنظر(٦)١ .

(٣) الشكل الصيدلاني:
كبسولة جيلاتينية صلبة.
المظهر : كبسولة جيلاتينية صلبة غير شفافة، و تحتوي على مسحوق أبيض مضغوط أو حبيبات.

(٤) التفاصيل الإكلينيكية:

١. الإستعمالات العلاجية:
• علاج أعراض التليف المراري الأولي و تراكم الدهون شريطة ألا يكون هناك تليف كبدي غير قابل للتعويض.
• كمُدعِّم للكبد لتحسين وظائف الكبد.
• إذابة الحصوات المرارية الكوليسترولية المنشأ و التي لا يزيد قطرها عن ١٥ ملم في المرضى الذين مرارتهم مازالت تقوم بوظائفها على الرغم من وجود الحصوة.

٢. الجرعة و طريقة ومدة الاستخدام:
• تختلف الجرعة طبقاً لنوع المرض و إستجابة المريض.
• يوصى بالجرعة اليومية التالية في علاج أعراض أمراض الكبد المتعلقة بركود السائل الأصفر مثل: التليف المراري الأولي:
• الجرعة الموصى بها من حامض الأورسوديوكسيكوليك هي ١٣ – ١٥ مجم/كجم يومياً للبالغين المصابين بمرض ركود العصارة الصفراوية.
+ و ينصح بالنظام التالي:

وزن الجسم	الجرعة اليومية	صباحاً	ظهراً	مساءاً
٣٤–٥٠ كج	٢ كبسولة	١	-	١
٥١–٧٠ كج	٣ كبسولة	١	-	٢
٧١–١٠٠ كج	٤ كبسولة	١	-	٣
أكثر من ١٠٠ كج	٥ كبسولة	١	١	٣

+ والجرعة اليومية المذكورة أعلاه من حامض أورسوديوكسيكوليك متوافقة مع جرعة سيليمارين، التي تعتمد على حالة المريض، و تتراوح من ٢-٣ كبسولات (حوالي ١٤٠-٤٠٠ مجم).
+ يجب إبتلاع الكبسولات ككل مع بعض السوائل. وينبغي توخي الحذر لضمان أن تؤخذ على نحو منتظم.
+ إن إستخدام أورسوبلس كبسولات في حالات التليف المراري الأولي قد يستمر إلى أجل غير مسمى.
+ في حالات نادرة من مرضى التليف المراري الأولي، قد تتفاقم الأعراض الإكلينيكية في بداية العلاج ، مثل زيادة الحكة. إن حدث هذا، ينبغي أن يستمر العلاج وتكون جرعة أورسوبلس كبسولة واحدة يومياً ، ثم تزداد الجرعة تدريجياً (١ كبسولة كل أسبوع) إلى أن يتم التوصل إلى الجرعة المبينة في نظام الجرعات.
٣. موانع الإستعمال:
أورسوبلس كبسولات قد لا يستخدم في:
• الإلتهاب الحاد في الحويصلة المرارية أو القناة المرارية.
• إنسداد القناة المرارية (إنسداد القناة المرارية العامة أو إنسداد الأنبوب المراري).

أورسوبلس كبسولات ينبغي ألا يستخدم في:
• المرضى الذين مرارتهم لا يمكن تصويرها شعاعياً.
• الحصوات المرارية المتكلسة.
• إنقباض المرارة المضعف.
• المغص المتكرر في المرارة.

٤. تحذيرات خاصة وإحتياطات خاصة بالإستخدام:
• ينبغي أن تؤخذ أورسوبلس كبسولات تحت إشراف طبي.
• إن تحسُّن اختبارات وظائف الكبد لا يتطابق دائما مع تحسُّن الحالة المرضية للكبد.

• لذا يجب مواصلة رصد إنزيمات ALT ،AST ، AP ، GGT والبيليروبين شهرياً لمدة ثلاثة أشهر بعد بدء العلاج، ثم كل ستة أشهر بعد ذلك.
• ينبغي إيقاف العلاج في حالة زيادة مستويات هذه المؤشرات.
• الإستخدام طويل الأمد لجرعات تتجاوز الجرعة الموصى بها من حامض أورسوديوكسيكوليك (أي ١٣-١٥ مج/كج يومياً) إرتبط بتحسُّن اختبارات وظائف الكبد ولكن لم يُحسِّن البقاء على قيد الحياة، كما إرتبط بإرتفاع في معدلات الآثار الجانبية الخطيرة (بما في ذلك الوفاة أو زرع الكبد) مقارنة مع الدواء الوهمي.
• من أجل تقييم التقدم في العلاجية و للكشف الفوري عن أي تكلس في الحصوات المرارية، اعتماداً على حجم الحصوة، ينبغي تصوير المرارة بالموجات فوق الصوتية بعد ٦ – ١٠ شهور من بداية العلاج.

(٥). التفاعل مع العقاقير الطبية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل:

حامض أورسوديوكسيكوليك:
• لا ينبغي تناول أورسوبلس كبسولات في نفس الوقت مع كوليستيرامين، كولستيبول أو مضادات الحموضة التي تحتوي على هيدروكسيد الومنيوم حيث ان تلك المستحضرات تحتجز حامض أورسوديوكسيكوليك في الأمعاء مما يقلل الإمتصاص و الفاعلية.
وإذا كان من الضروري إستخدام مستحضر يحتوي على إحدى هذه المواد، يجب أن يؤخذ على الأقل قبل أو بعد أورسوبلس كبسولات بساعتين.
• أورسوبلس كبسولات يمكن أن تزيد من إمتصاص السيكلوسبورين من الأمعاء. لذلك ينبغي التحقق من تركيزات هذه المادة في الدم من قبل الطبيب في المرضى الذين يتلقون العلاج بالسيكلوسبورين، و يتم تعديل جرعة السيكلوسبورين إذا لزم الأمر.
• في حالات معزولة، أورسوبلس كبسولات يمكن أن يقلل من امتصاص سيبروفلوكساسين.
• حامض أورسوديوكسيكوليك يقلل من أعلى تركيز في البلازما (Cmax) والمساحة الواقعة تحت منحنى (AUC) لمادة نيتريندیبين (من مضادات الكالسيوم). على هذا الأساس، جنبا إلى جنب مع النتائج في المختبر ، قد يكون من المفترض أن حامض أورسوديوكسيكوليك يحث إنزيم تأييض الأدوية السيتوكروم P450 3A4.
ولذلك ينبغي توخي الحذر في حالات التناول مع الأدوية التي يتم تأييضها عن طريق هذا الإنزيم، وتعديل الجرعة قد يكون ضرورياً.
سيليمارين:
قد يتداخل في تأثيرات العلاج الذي يحل محل الاستروجين و موانع الحمل من الفم بسبب آثاره الإستروجينية المحتملة.

(٦). الحمل و الرضاعة:

حامض أورسوديوكسيكوليك:
• قدمت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات دليلاً على آثار مشوِّهة خلال المرحلة المبكرة من الحمل.
• هناك خبرة غير كافية في البشر في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.
• النساء اللاتي هن في سن الإنجاب، يعالجن بحامض أورسوديوكسيكوليك اذا كن يستخدمن وسائل منع حمل يمكن الإعتماد عليها و يجب إستبعاد الحمل قبل بدء العلاج.
• لأسباب تتعلق بالسلامة، لا ينبغي أن يتم العلاج بحامض أورسوديوكسيكوليك خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (أنظر أيضاً (٥)٤،٣).
• وبما أنه لا يوجد بيانات كافية عن مرور حامض أورسوديوكسيكوليك إلى لبن الأم، لذا يُنصح بعدم إستخدامه خلال فترة الرضاعة.

سيليمارين:
بسبب الأثر المشابه للإستروجين الذي يمكن أن يرتبط بتناول سيليمارين، من الافضل للمرأة الحامل أو المرأة التي تعاني من حالات تعتمد على الهرمونات أن تتجنب تناوله.

(٧). الآثار على القدرة على القيادة وإستخدام الآلات:
لم يُلاحظ للعقار أية تأثيرات على القدرة على القيادة وإستخدام الآلات.

(٨). الآثار غير المرغوب فيها:

يستند تقييم الآثار غير المرغوب فيها على البيانات التالية :

شائعة جداً: إذا حدثت في أكثر من ١ من كل ١٠ مرضى تم علاجهم	شائعة: إذا حدثت في أكثر من ١ من كل ١٠٠ مريض تم علاجهم
غير شائعة: إذا حدثت في أكثر من ١ من كل ١٠٠٠ مريض تم علاجهم	نادرة: إذا حدثت في أكثر من ١ من كل ١٠،٠٠٠ مريض تم علاجهم
نادرة جداً: إذا حدثت في ١ من كل ١٠،٠٠٠ مريض تم علاجهم أو أقل بما في ذلك الحالات المعزولة	

آثار جانبية على الجهاز الهضمي :
+ في التجارب الإكلينيكية، ذكرت التقارير أن خلال العلاج بحامض أورسوديوكسيكوليك كان من الوارد حدوث براز مائل العجين أو إسهال.
+ و كان نادراً جداً ما يحدث ألم شديد في الجانب الأيمن العلوي من البطن أثناء علاج التليف المراري الأولي.
+ وفي حالات نادرة، قد يصبح البراز دهنياً.

اضطرابات الكبد :
+ خلال العلاج بحامض أورسوديوكسيكوليك، قد يحدث تكلس في الحصوات المرارية

في حالات نادرة جداً.
+ وخلال علاج المراحل متقدمة من حالات التليف المراري الأولي، في حالات نادرة جداً، لوحظ تليف كبد غير مُعوَّض، والذي تراجع جزئياً بعد توقف العلاج.

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

(٩). الجرعة الزائدة:
الإسهال قد يحدث في حالات الجرعة الزائدة. وبصفة عامة، الأعراض الأخرى للجرعة الزائدة من غير المرجح حدوثها، لأن إمتصاص حامض أورسوديوكسيكوليك يتناقص مع زيادة الجرعة وبالتالي يُفرز أكثر مع البراز.

إذا حدث الإسهال ، لا بد من تخفيض الجرعة. وفي حالات الإسهال المستمر، ينبغي إيقاف العلاج.
لا يوجد تدابير ضرورية محددة لمكافحة الإسهال، و يتم معالجة عواقبه بعلاج الأعراض مع إستعادة السوائل و توازن الكهارل.

(١٠). الخواص الصيدلية:
١. الخصائص الديناميكية للدواء:

حامض أورسوديوكسيكوليك:

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

• بعد تناوله عن طريق الفم، يقلل حامض أورسوديوكسيكوليك من تشبع السائل الأصفر بالكوليسترول بمنعه تصنيع الكوليسترول في الكبد و إمتصاص الأمعاء له و إفرازه في السائل الأصفر.
و بالتالي كنتيجة لتشتت الكوليسترول و تكوين حامض أورسوديوكسيكوليك بلورات سائلة تندمج مع الكوليسترول، من ثم يتم إذابة حصوات المرارة الكوليسترولية المنشأ تدريجياً.

• وفقاً للمعلومات الحالية، فإن فعَّالية حامض أورسوديوكسيكوليك، في حالات أمراض الكبد المتعلقة بركود السائل الأصفر، تعود إلى إستبدال الأحماض المرارية المنطلقة السامة للخلايا الطاردة للماء المحبة للدهون بالأحماض المرارية الواقية للخلايا المحبة للماء، إلى جانب تحسين القدرة الإفرازية لخلايا الكبد، وكذلك عمليات تنظيم المناعة.
سيليمارين:
يثبت الخلايا غشاء الخلايا الكبدية، و يعمل كمضاد للأكسدة و يمنع أكسدة الدهون.

٢. الخصائص الحركية للدواء:

حامض أورسوديوكسيكوليك:
• الإمتصاص:
بعد تناوله عن طريق الفم، يتم إمتصاص حامض أورسوديوكسيكوليك بسرعة في الصائم واللفائفي العلوي من خلال النقل السلبي، وفي اللفائفي السفلي من خلال النقل النشط.بمعدل إمتصاص يتراوح من ٦٠-٨٠ ٪ بشكل عام.
• التوزيع:
بعد الإمتصاص، يخضع حامض أورسوديوكسيكوليك كله تقريباً للترافق الكبدي، مع الأحماض الأمينية: جليسين، تاورين.
• الأيض:
أثر المرور الأول عبر الكبد يصل إلى ٦٠ ٪.
تحت تأثير البكتيريا المعوية ، يحدث تدهور جزئي ينتج عنه حامض ٧- حامض كيتوليثوكوليك وحامض ليثوكوليك.
حامض ليثوكوليك سام للكبد ويسبب تلف الخلايا الكبدية في العديد من الفصائل الحيوانية. بينما في البشر، لا يُمتص منه سوى كميات ضئيلة جدا و يتم التخلص من سميتها في الكبد.
• الإخراج:
نصف الحياة البيولوجية (t1/2) لحامض أورسوديوكسيكوليك هي ٣،٥-٥،٨ ساعة. ويفرز عن طريق الصفراء ونهاية المطاف في البراز.
سيليمارين:
• الإمتصاص:
بعد تناوله عن طريق الفم، يتم إمتصاص سيليمارين.
يتم تحقيق ذروة التركيز في الدم بعد ساعتين.
النسبة التي يتم إمتصاصها من ١٤٠ مج سيليمارين في كبسولات أورسوبلس هي ٧٠ ٪.
• التوزيع:
في الدم ، يقترن من ٩٠- ٩٥ ٪ سيليمارين بالبروتين.
• الإخراج:
نصف الحياة البيولوجية (t1/2) لسيليمارين هي ٦،٣ ساعة.
وبسبب وزنه الجزيئي العالي نسبياً، يُفرز ٩٠ ٪ عن طريق العصارة الصفراوية، وحوالي ١٠ ٪ من الجرعة المعطاة تدخل الدورة الكبدية المعوية.

٣. بيانات السلامة قبل الإكلينيكية:
١) السمية الحادة:
دراسات السمية الحادة في الحيوانات لم تكشف عن أي أضرار سُمية.
٢) السمية المزمنة:
أظهرت دراسات السمية شبه المزمنة في القرود آثار سامة على خلايا الكبد في المجموعات المُعطاة جرعات عالية، في

شكل تغيرات وظيفية (بما في ذلك تغيرات إنزيمات الكبد)، والتغييرات الشكلية مثل انتشار القناة الصفراوية، البؤر الملتهبة البابية وتنخر الخلايا الكبدية. هذه التأثيرات السامة ترجع إلى حامض ليثوكوليك، الذي ينتج عن التدهور الجزئي لحامض أورسوديوكسيكوليك، والذي في القرود - على عكس البشر - لا يفقد سميته. الخبرات الإكلينيكية تؤكد أن الآثار المذكورة لا علاقة لها بالبشر.
٣) السرطنة والسمية الجينية:
+ كشفت الدراسات طويلة الأجل في الفئران والجرذان عدم وجود دليل على احتمال الإصابة بالسرطان من حامض أورسوديوكسيكوليك.
+ الإختبار مع حامض أورسوديوكسيكوليك كشف عدم وجود دليل على آثار سمية وراثية.

٤) السمية الإنجابية:
+ في دراسات على الفئران، حدثت تشوهات الذيل فقط بعد جرعة حامض أورسوديوكسيكوليك ٢٠٠٠ مج/ كج من وزن الجسم (التي تتوافق مع الجرعة اليومية ٢،٨١ في شخص وزنه ٧٠ كج).
و لم يؤثر حامض أورسوديوكسيكوليك على الخصوبة لدى الفئران، كما لم يؤثر على نمو الذرية أثناء و بعد الولادة.
+ أما في الأرانب، لم يحدث آثار مشوهة من حامض أورسوديوكسيكوليك في جرعات تصل الى ٣٠٠ مج/ كج من وزن الجسم.

(١١). التفاصيل الصيدلية:
١. قائمة المواد المكمِّلة:
١) الجيلاتين.
٢) السيليكا الغروي.
٣) ستيرات المغنيسيوم.
٤) نشا الذرة.
٥) ثاني أكسيد التيتانيوم.

٢. عدم التوافق:
لا شيء معروف حتى الآن.

٣. العمر الإفتراضي:
٣ سنوات.

٤. تعليمات خاصة بالتخزين:
لا يوجد إحتياطات خاصة لازمة التخزين.

٥. طبيعة ومحتويات الحاوية:
• طبقة بلاستيكية شفافة عديمة اللون ، ملحومة بورق الألومنيوم.
• العبوة: عبوة من شريطين كل منهما ١٠ كبسولات.

٦. تعليمات خاصة بالإستخدام والمعالجة والتخلص من العبوة:
لا يوجد تعليمات خاصة.

١٢. حامل الإذن التسويقي:
شركة مينافارم للأدوية والصناعات الكيماوية ، مصر.

١٣. الوضع القانوني:
عقار للوصفات الطبية فقط

MINAPHARM