

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

УРСОСАН®
(URSOSAN®)

Склад:

діюча речовина: урсодеоксихолева кислота;

1 капсула містить 250 мг урсодеоксихолевої кислоти;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад капсули: желатин, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: білі тверді желатинові капсули розміром № 0, які містять білий або майже білий порошок; чи білий або майже білий порошок із грудочками маси; чи білий або майже білий порошок, спресований стовпчиком, що розпадається при надавлюванні.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології.

Код АТХ А05А А02.

Засоби, що застосовують у разі захворювань печінки, ліпотропні речовини.

Код АТХ А05В.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Незначну кількість урсодеоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини.

Після перорального застосування вона знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину до жовчі. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів.

Вважається що ефект урсодеоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестази зумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

Застосування дітям

Муковісцидоз

Доступна інформація з клінічних звітів, що стосується тривалого застосування урсодеоксихолевої кислоти (протягом періоду до 10 років) при лікуванні дітей з гепатобіліарними порушеннями, пов'язаними з муковісцидозом. Існують дані, що застосування урсодеоксихолевої кислоти може зменшити проліферацію в жовчних протоках, зупинити прогресування гістологічних змін і навіть усунути гепатобіліарні зміни за умови початку терапії на ранніх стадіях муковісцидозу. Для кращої ефективності лікування із застосуванням урсодеоксихолевої кислоти має бути розпочато одразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

Фармакокінетика.

Урсодеоксихолева кислота при пероральному застосуванні швидко абсорбується в тонкій кишці та верхній частині клубової кишки шляхом пасивної дифузії, а в кінцевому відділі клубової кишки – шляхом активного транспортування.

Ступінь	абсорбції	становить
60-80 %.		

Після всмоктування жовчна кислота підлягає у печінці майже повній кон'югації з амінокислотами гліцином і таурином і після цього екскретується з жовчю. Кліренс першого проходження через печінку становить до 60 %. Залежно від добової дози та основного порушення або стану печінки більш гідрофільна урсодеоксихолева кислота акумулюється в жовчі. Одночасно спостерігається відносно зменшення інших більш ліпофільних жовчних кислот.

Під впливом кишкових бактерій відбувається часткова деградація до 7-кетолітохолової та літохолової кислот. Літохолова кислота є гепатотоксичною і спричиняє ушкодження паренхіми печінки у ряду деяких видів тварин. У людини поглинається лише незначна її кількість, яка у печінці сульфатується і таким чином детоксифікується, перш ніж бути виведеною з жовчю і, нарешті, з калом.

Біологічний період напіврозпаду урсодеоксихолевої кислоти становить 3,5-5,8 доби.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у пацієнтів із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів).
Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу.

Гостре запалення жовчного міхура або жовчних протоків.

Непрхідність жовчних проток (закупорка загальної жовчної протоки або протоки міхура).

Часті епізоди печінкових кольок.

Рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура.

Порушення скоротності жовчного міхура.

Пізні стадії первинного біліарного цирозу через недостатній терапевтичний ефект.

Застосування дітям: невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Капсули Урсосану 250 мг не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними препаратами, до складу яких входить гідроксид алюмінію або смектит, оскільки ці препарати зв'язують урсодеоксихолову кислоту у кишечнику і таким чином, перешкоджають її поглинанню та знижують ефективність. Якщо застосування вказаних ліків, що містять одну з названих речовин, необхідне, їх потрібно приймати щонайменше за 2 години перед або через 2 години після прийому капсул Урсосану 250 мг.

Капсули Урсосану 250 мг можуть посилити поглинання циклоспорину з кишечнику. У пацієнтів, які приймають циклоспорин, лікар має перевіряти концентрацію цієї речовини в крові і у разі необхідності коригувати дозування циклоспорину.

В окремих випадках капсули Урсосану 250 мг можуть зменшувати поглинання ципрофлоксацину.

У клінічному дослідженні у здорових добровольців сумісне застосування урсодеоксихолової кислоти (500 мг/добу) і розувастатину (20 мг/добу) призводило до деякого підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові. Клінічна значущість даної взаємодії, а також значущість щодо інших статинів невідома.

Доведено, що урсодеоксихолева кислота зменшує максимальну концентрацію (C_{max}) у плазмі крові і площу під кривою (AUC) для антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців.

Рекомендується ретельне спостереження за результатом одночасного застосування ніфедипіну та урсодеоксихолової кислоти. Може знадобитися підвищення дози ніфедипіну.

Крім того, повідомляли про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

Ці відомості, а також дані досліджень *in vitro*, дають змогу припустити, що урсодеоксихолева кислота потенційно може спричинити індукцію ферментів цитохрому P450 3A. Але в добре спланованому дослідженні взаємодії з будесонідом, що є доведеним субстратом цитохрому P450 3A, подібного ефекту не спостерігалось.

Екстрагенітні гормони, а також препарати для зменшення концентрації холестерину в крові можуть посилювати секрецію холестерину печінкою, і, таким чином, сприяти утворенню каменів у жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для урсодеоксихолової кислоти, яку використовують для їх розчинення.

Особливості застосування.

Капсули Урсосан® 250 мг потрібно приймати під наглядом лікаря.

Протягом перших трьох місяців лікування функціональні показники роботи печінки (АСТ, АЛТ і ГГТ) слід контролювати кожні 4 тижні, а в подальшому – один раз на три місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність відповіді на лікування у пацієнтів з ПБЦ, а також своєчасно виявити потенційні порушення функції печінки, особливо у пацієнтів з ПБЦ на пізніх стадіях.

Застосування для розчинення холестеринових жовчних каменів

Для того щоб оцінити прогрес у лікуванні, а також для своєчасного виявлення будь-яких ознак кальцифікації каменів залежно від розміру каменів, слід проводити візуалізацію жовчного міхура (пероральна холецистографія) з оглядом затемнень у положенні пацієнта стоячи і лежачи на спині (під ультразвуковим контролем) через 6-10 місяців після початку лікування.

Урсосан® 250 мг у капсулах не слід застосовувати, якщо жовчний міхур неможливо візуалізувати на рентгенівських знімках або в разі кальцифікації каменів, порушенні скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коликах.

Жінки, які приймають Урсосан® 250 мг у капсулах для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть підвищувати утворення каменів у жовчному міхурі.

Лікування пацієнтів з ПБЦ на пізній стадії

Вкрай рідко повідомляли про декомпенсацію цирозу печінки, яка частково може регресувати після припинення терапії.

У пацієнтів з ПБЦ дуже рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад, може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу Урсосан® 250 мг у капсулах потрібно зменшити до однієї капсули на добу; потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози». При появі діареї слід зменшити дозування; якщо діарея не припиняється, слід припинити лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження у тварин не показали впливу урсодеоксихолевої кислоти на фертильність. Дані про вплив на фертильність у людини відсутні.

Дані щодо застосування урсодеоксихолевої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності. Урсосан® 250 мг у капсулах не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків нагальної потреби. Жінки репродуктивного віку можуть приймати препарат лише за умови, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції.

Рекомендується використовувати негормональні протизаплідні засоби або пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів. Пацієнткам, які отримують Урсосан® 250 мг у капсулах для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні пероральні контрацептиви можуть посилювати каменеутворення у жовчному міхурі. До початку лікування слід виключити можливість вагітності.

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст урсодеоксихолевої кислоти в молоці був вкрай низьким, тому не слід очікувати розвитку будь-яких небажаних явищ у дітей, які отримують таке молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впливу на здатність керувати автомобілем і користуватись іншими механізмами не спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

Для пацієнтів, маса тіла яких менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні капсул, рекомендується застосовувати урсодеоксихолеву кислоту в іншій лікарській формі.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Приблизно 10 мг урсодеоксихолевої кислоти/кг маси тіла (див. табл.1)

Таблиця 1

Маса тіла	Кількість капсул
до 60 кг	2
61-80 кг	3
81-100 кг	4
понад 100 кг	5

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи водою, 1 раз на добу увечері перед сном.

Капсули потрібно приймати регулярно.

Необхідний для розчинення жовчних каменів час зазвичай становить 6-24 місяці. Якщо зменшення розмірів жовчного каменя не спостерігається після 12 місяців прийому, продовжувати терапію не слід.

Успіх лікування потрібно перевіряти кожні 6 місяців за допомогою ультразвукового або рентгенівського дослідження. Додатковими дослідженнями потрібно перевіряти, чи з часом не відбулась кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування слід припинити.

Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту

1 капсула Урсосану 250 мг один раз на добу з деякою кількістю рідини увечері перед сном.

Зазвичай для лікування гастриту з рефлюксом жовчі капсули Урсосану 250 мг слід приймати протягом 10-14 днів. Тривалість застосування залежить від стану хворого. Лікар повинен приймати рішення про тривалість лікування у кожному випадку індивідуально.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ)

Добова доза залежить від маси тіла та варіює від 3 до 7 капсул (14 ± 2 мг урсодеоксихолевої кислоти/кг маси тіла).

У перші 3 місяці лікування капсули Урсосану 250 мг потрібно приймати протягом дня, розподіливши добову дозу на 3 прийоми. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на добу увечері.

Таблиця 2

Маса тіла	Добова доза	Кількість капсул
-----------	-------------	------------------

(кг)	(мг/кг маси тіла)	<u>перші 3 місяці</u>			<u>у подальшому</u>
		ранок	день	вечір	вечір (1 раз на добу)
від 47 до 62 кг	12-16	1	1	1	3
від 63 до 78 кг	13-16	1	1	2	4
від 79 до 93 кг	13-16	1	2	2	5
від 94 до 109 кг	14-16	2	2	2	6
понад 110 кг		2	2	3	7

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Необхідно дотримуватись регулярності прийому капсул.

Застосування капсул Урсосану 250 мг для лікування первинного біліарного цирозу може бути необмеженим у часі.

У пацієнтів з первинним біліарним цирозом рідко на початку лікування можливе погіршення клінічних симптомів, наприклад, може посилитися свербіж. У такому разі терапію слід продовжувати, приймаючи 1 капсулу Урсосану 250 мг на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 1 капсулу) до досягнення призначеного режиму дозування.

Застосування дітям

Для дітей з муковісцидозом віком від 6 до 18 років дозування становить 20 мг/кг/добу і розподіляється на 2-3 прийоми, з подальшим збільшенням дози до 30 мг/кг/добу у разі потреби.

Таблиця 3

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг)	Урсосан®, капсули, по 250 мг		
		Ранок	День	Вечір
20–29	17-25	1	--	1
30–39	19-25	1	1	1
40–49	20-25	1	1	2
50–59	21-25	1	2	2
60–69	22-25	2	2	2
70–79	22-25	2	2	3
80–89	22-25	2	3	3
90–99	23-25	3	3	3
100–109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Діти.

Для розчинення холестеринних жовчних каменів, лікування біліарного рефлюкс-гастриту та симптоматичного лікування ПБЦ

Немає принципових вікових обмежень для застосування урсодеоксихолевої кислоти дітям, якщо дитина важить менше 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, то рекомендується застосовувати урсодеоксихолеву кислоту в іншій лікарській формі.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі

Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років.

Передозування.

У випадках передозування може мати місце діарея. Взагалі інші симптоми передозування малоймовірні, оскільки поглинання урсодеоксихолевої кислоти зменшується при збільшенні дози і тому більшість її кількості екскретується з фекаліями.

У разі появи діареї дозу потрібно зменшити, а якщо діарея постійна, терапію потрібно припинити.

У специфічних заходах потреби немає. Наслідки діареї необхідно лікувати симптоматично з відновленням балансу рідини та електролітів.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Тривала терапія високими дозами урсодеоксихолевої кислоти (28-30 мг/кг/добу) у пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом (застосування за незареєстрованим показанням) була пов'язана з більш високою частотою серйозних небажаних явищ.

Побічні реакції.

Оцінка частоти побічних реакцій базується на таких даних:

Дуже часто: $\geq 1/10$.

Часто: $\geq 1/100$ і $< 1/10$.

Нечасто: $\geq 1/1000$ і $< 1/100$.

Рідко: $\geq 1/10000$ і $< 1/1000$.

Дуже рідко: $< 1/10000$, включаючи окремі випадки.

З боку шлунково-кишкового тракту

У клінічних дослідженнях були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею протягом лікування урсодеоксихолевою кислотою.

Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу відзначався сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї.

З боку печінки та жовчного міхура

Дуже рідко при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

Упродовж терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігається декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування.

Реакції гіперчутливості

Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 1 або 5, або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с./

PRO.MED.CS Praha a.s.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Телчска 377/1, Міхле, Прага 4, 140 00, Чеська Республіка./

Telcska 377/1, Michle, Praha 4, 140 00, Czech Republic.