

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УКРЛІВ[□]
(UKRLIV[□])

Склад:

діюча речовина: ursodeoxycholic acid;

5 мл суспензії містить урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кислота бензойна (Е 210), ксиліт, гліцерин, сахарин натрію, натрію хлорид, кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат, смакова добавка лимон, вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: в'язка суспензія білого кольору з лимонним запахом.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують при біліарній патології. Код АТХ А05А А02.

Засоби, що застосовують у разі захворювань печінки, ліпотропні речовини. Код АТХ А05В.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Незначна кількість урсодеоксихолієвої кислоти звичайно міститься у жовчі людини.

Після перорального прийому вона знижує насиченість жовчі холестерином, уповільнюючи поглинання холестерину в тонкому кишечнику і зменшуючи секрецію холестерину жовч. Очевидно, в результаті дисперсії холестерину і утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними уявленнями вважають, що ефект урсодеоксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестатичних захворюваннях обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеоксихолієвою кислотою, а також покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

Застосування дітям

Муковісцидоз

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

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі урсодеоксихолієва кислота швидко поглинається в тонкій кишці та верхній частині клубової кишки шляхом пасивного транспорту і в кінцевому відділі клубової кишки шляхом активного транспорту. Ступінь поглинання звичайно становить 60-80 %. Після всмоктування жовчна кислота піддається майже повній кон'югації з амінокислотами гліцином і таурином, після чого вона екскретується з жовчю. Кліренс першого проходження через печінку становить до 60 %.

Залежно від добової дози і основного порушення або стану печінки більш гідрофільна урсодеоксихолієва кислота кумулюється в жовчі. Водночас спостерігається відносне зменшення інших більш ліпофільних жовчних кислот.

Під впливом кишкових бактерій відбувається часткова деградація до 7-кетолітохолієвої і літохолієвої кислот. Літохолієва кислота є гепатотоксичною і викликає ушкодження паренхіми печінки у 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 урсодеоксихолієвої кислоти становить 3,5-5,8 доби.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм в діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на наявність у ньому жовчного(их) каменя(нів).

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 1 місяця до 18 років.

Протипоказання.

Гіперчутливість до жовчних кислот або до будь-якої з допоміжних речовин, що входить до складу препарату.

Гострий холецистит або гострий холангіт.

Обтурація жовчовивідних шляхів (блокада загальної жовчовивідної протоки або протоки міхура).

Часті напади жовчної (печінкової) коліки.

Наявність рентгеноконтрастних кальцифікованих жовчних каменів.

Порушена скоротливість жовчного міхура.

Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Укрлів®, суспензію оральну, 250 мг/5 мл не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидами, які містять алюмінію гідроксид або смектит (оксид алюмінію), так як ці препарати зв'язують урсодеоксихолієву кислоту в кишечнику і, таким чином, перешкоджають її абсорбції і знижують ефективність. Якщо застосування препарату, що містить одну з цих речовин, є необхідним, то його потрібно приймати не менше ніж за 2 години до або через 2 години після прийому Укрлів®, суспензії оральної, 250 мг/5 мл.

Укрлів®, суспензія, може впливати на всмоктування циклоспорину з кишечника. У зв'язку з цим у пацієнтів, що приймають циклоспорин, слід перевірити концентрацію цієї речовини в крові і при необхідності відкоригувати дозу.

В окремих випадках Укрлів®, суспензія оральна, 250 мг/5 мл може знижувати всмоктування ципрофлоксацину.

Є клінічні дані про те, що спільне застосування урсодеоксихолієвої кислоти (500 мг/добу) і розувастатину (20 мг/добу) здоровими добровольцями призводило до деякого підвищення концентрації розувастатину у плазмі. Клінічна значущість даної взаємодії, а також значимість щодо інших статинів, не встановлена.

Доведено, що урсодеоксихолієва кислота зменшує пікову плазмову концентрацію (C_{max}) і площу під кривою (AUC) антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців.

Рекомендується ретельне спостереження за результатом спільного застосування ніфедипіну і урсодеоксихолієвої кислоти. Може бути потрібне підвищення дози ніфедипіну. Крім того, повідомлялося про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

Ці відомості, а також дані, отримані *in vitro*, дають змогу припустити, що урсодеоксихолієва кислота потенційно може викликати індукцію ферментів цитохрому P450 3A. Але при дослідженні взаємодії урсодеоксихолієвої кислоти з будесонідом, що є доведеним субстратом цитохрому P450 3A, подібного ефекту не спостерігалось.

Естрогенні гормони, а також препарати для зменшення концентрації холестерину в крові можуть підсилювати секрецію холестерину печінкою і, таким чином, сприяти каменеутворенню в жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для урсодеоксихолієвої кислоти, використаної для їх розчинення.

Особливості застосування.

Суспензію Укрлів® слід приймати під наглядом лікаря.

Протягом перших трьох місяців лікування необхідно перевіряти параметри функції печінки АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) і γ -GT через кожні 4 тижні, а потім – через кожні 3 місяці. Також 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

Щоб оцінити ефективність лікування і виявити завчасно будь-яку кальцифікацію жовчних каменів, залежно від розміру каменя необхідно проводити дослідження загального вигляду жовчного міхура (оральна холецистографія) і можливої непрохідності у положенні пацієнта стоячи і лежачи на спині (ультразвуковий контроль) через 6-10 місяців від початку лікування.

Не рекомендується застосовувати Укрлів®, суспензію оральну, 250 мг/5 мл, якщо жовчний міхур не візуалізується на рентгенівських знімках або у разі кальцифікації каменів, порушенні скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коликах.

Жінки, що приймають Укрлів®, суспензію оральну, 250 мг/5 мл 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 відмічались випадки декомпенсації цирозу печінки, яка частково може регресувати після припинення терапії.

У пацієнтів з ПБЦ вкрай рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад, може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу Укрліву, суспензії оральної, 250 мг/5 мл потрібно знизити до 5 мл на добу; потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози». У разі появи діареї рекомендується зменшити дозу препарату, а в разі стійкої діареї лікування необхідно відмінити.

Одна мірна ложечка (еквівалентно 5 мл) Укрліву, суспензії оральної, 250 мг/5 мл містить 0,43 ммоль (9,87 мг) натрію. Пацієнтам, контролюючим споживання натрію (низьконатрієва дієта), слід враховувати цей факт.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Дослідження на тваринах не показали впливу урсодеоксихолієвої кислоти на фертильність. Дані про вплив на фертильність у людини відсутні.

Дані щодо застосування урсодеоксихолієвої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності. Укрлів® суспензію оральну, 250 мг/5 мл не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли це є вкрай необхідним. 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 Укрлів®, суспензію оральну, 250 мг/5 мл для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні пероральні контрацептиви можуть посилювати каменеутворення в жовчному міхурі. До початку лікування слід виключити можливість вагітності.

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст урсодеоксихолієвої кислоти в грудному 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 механізмами не спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

При різних показаннях рекомендуються нижченаведені добові дози.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Приблизно 10 мг урсодеоксихолієвої кислоти/кг маси тіла на добу (див. табл.1)

Таблиця 1

Маса тіла	Мірна ложечка*	Еквівалент у мл
-----------	----------------	-----------------

Від 5 до 7 кг	$\frac{1}{4}$	1,25
Від 8 до 12 кг	$\frac{1}{2}$	2,50
Від 13 до 18 кг	$\frac{3}{4}(= \frac{1}{4} + \frac{1}{2})$	3,75
Від 19 до 25 кг	1	5,00
Від 26 до 35 кг	$1 \frac{1}{2}$	7,50
Від 36 до 50 кг	2	10,00
Від 51 до 65 кг	$2 \frac{1}{2}$	12,50
Від 66 до 80 кг	3	15,00
Від 81 до 100 кг	4	20,00
Понад 100 кг	5	25,00

* 1 мірна ложечка (= 5 мл суспензії) містить 250 мг урсодеоксихолієвої кислоти.

Суспензію Укрлів®, потрібно приймати увечері, перед сном. Суспензію слід приймати регулярно. Необхідний для розчинення жовчних каменів час зазвичай становить 6-24 місяці. Якщо зменшення розмірів жовчних каменів не спостерігається після 12 місяців прийому, продовжувати терапію не слід. Успіх лікування потрібно перевіряти кожні 6 місяців за допомогою ультразвукового або рентгенівського дослідження. За допомогою додаткових досліджень потрібно перевіряти, чи з часом не відбулася кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування необхідно припинити.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ)

Добова доза залежить від маси тіла та становить приблизно 14-22 мг урсодеоксихолієвої кислоти/кг маси тіла.

У перші 3 місяці лікування суспензію Укрлів® потрібно приймати упродовж дня, розподіливши добову дозу на декілька прийомів. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на день, увечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг м.т.)	Мірна ложечка* суспензії Укрлів®, 250 мг/5 мл			
		перші 3 місяці			у подальшому
		ранок	день	вечір	вечір (1 раз на день)
8-11	12-16	---	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$
12-15	12-16	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
16-19	13-16	$\frac{1}{2}$	---	$\frac{1}{2}$	1
20-23	13-15	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$1 \frac{1}{4}$
24-27	13-16	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$1 \frac{1}{2}$
28-31	14-16	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1 \frac{3}{4}$
32-39	12-16	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	2
40-47	13-16	$\frac{1}{2}$	1	1	$2 \frac{1}{2}$
48-62	12-16	1	1	1	3
63-80	12-16	1	1	2	4
81-95	13-16	1	2	2	5
96-115	14-16	2	2	2	6
Більше 115		2	2	3	7

* 1 мірна ложечка (= 5 мл суспензії) містить 250 мг урсодеоксихолієвої кислоти.

Для вимірювання доз можна використовувати пластиковий разовий шприц без голки.

Суспензію Укрлів® потрібно приймати відповідно до наведеного у табл.2 режиму дозування. Необхідно дотримуватись регулярності прийому.

Використання суспензії Укрлів® при первинному біліарному цирозі може бути необмеженим у часі.

У пацієнтів із первинним біліарним цирозом рідко на початку лікування можливе погіршення клінічних симптомів, наприклад, може посилитись свербіж. У такому разі терапію слід продовжувати, приймаючи спочатку зменшену добову дозу суспензії Укрлів®, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу) до досягнення показаного режиму дозування.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі

Для дітей з муковісцидозом віком від 1 місяця 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.

Діти масою тіла менше 10 кг уражаються дуже рідко. В таких випадках для введення суспензії для внутрішнього застосування рекомендується використовувати одноразові шприци, що знаходяться у вільному продажу.

Разові дози для дітей з масою тіла до 10 кг потрібно набирати шприцом з мірної ложечки, що йде в комплекті, до об'єму 1,25 мл. Для цього використовується шприц для одноразового застосування об'ємом 2 мл з градацією 0,1 мл. Зверніть увагу, що одноразові шприци не включені в пакет, проте вільно продаються в аптеках.

Для того щоб ввести необхідну дозу за допомогою шприца:

1. Перед тим як відкрити флакон, її необхідно струсити.
2. Далі необхідно налити невелику кількість суспензії в мірну ложечку.
3. Набрати в шприц трохи більше суспензії, ніж потрібно.
4. Натиснути пальцем на поршень шприца, щоб видалити бульбашки повітря з набраної суспензії.
5. Перевірити об'єм суспензії у шприці, при необхідності відрегулювати.
6. Обережно ввести вміст шприца безпосередньо в рот дитині.

Не можна набирати шприц безпосередньо з флакону. Не можна виливати невикористану суспензію з мірної ложечки або шприца назад у флакон.

Таблиця 3

Режим дозування для дітей з масою тіла менше 10 кг: 20 мг урсодеоксихолієвої кислоти/кг/добу (пристрій для вимірювання об'єму - одноразовий шприц)

Маса тіла (кг)	Укрлів®, суспензія оральна, 250 мг/5 мл	
	Ранок	Вечір
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Таблиця 4

Режим дозування для дітей з масою тіла більше 10 кг: 20-25 мг урсодеоксихолієвої кислоти/кг/добу (пристрій для вимірювання об'єму - мірна ложечка)

Маса тіла (кг)	Добова доза	*Мірна ложечка суспензії У крлів®, 250мг/5 мл
-------------------	-------------	--

Вік	Урсодеоксихолієва кислота (мг/кг маси тіла)	Ранок	Вечір
		$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
11 – 12	21-23	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
13 – 15	21-24	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$
16 – 18	21-23	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$
19 – 21	21-23	$\frac{3}{4}$	1
22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	1 $\frac{1}{4}$
27 – 29	22-23	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$
30 – 32	21-23	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$
33 – 35	21-23	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$
36 – 38	21-23	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$
39 – 41	21-22	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$
42 – 47	20-22	1 $\frac{3}{4}$	2
48 – 56	20-23	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$
57 – 68	20-24	2 $\frac{3}{4}$	2 $\frac{3}{4}$
69 – 81	20-24	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$
82 – 100	20-24	4	4
>100		4 $\frac{1}{2}$	4 $\frac{1}{2}$

Таблиця 5

* Перевідна таблиця

	Суспензія оральна	Урсодеоксихолієва кислота
1 мірна ложечка	= 5 мл	= 250 мг
$\frac{3}{4}$ мірної ложечки	= 3,75 мл	= 187,5 мг
$\frac{1}{2}$ мірної ложечки	= 2,5 мл	= 125 мг
$\frac{1}{4}$ мірної ложечки	= 1,25 мл	= 62,5 мг

Діти.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів та симптоматичного лікування ПБЦ:

Вікових обмежень для застосування цього лікарського засобу немає. Дозування згідно з розділом «Спосіб застосування та дози».

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі:

Застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

При передозуванні можлива діарея. Передозування є малоймовірним, оскільки поглинання урсодеоксихолієвої кислоти знижується при підвищенні дози і більшість її кількості екскретується з калом. У разі діареї дозу потрібно зменшити; якщо діарея продовжується, необхідно припинити терапію. Ніяких специфічних контрзаходів вживати не потрібно; наслідки діареї слід лікувати симптоматично, зі збереженням балансу рідини і електролітів.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

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

Побічні реакції.

З боку шлунково-травного тракту: рідке випорожнення або діарея, виражений біль у правій верхній частині черевної порожнини.

З боку печінки та жовчного міхура: кальцифікація жовчних каменів, декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи висипання (кропив'янку).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакону препарат зберігати не більше 4 місяців.

Упаковка.

По 30 мл або по 200 мл суспензії у флаконі, кожен флакон у картонній упаковці разом з мірною ложечкою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ»

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 40030, м. Суми, вул. Скрябіна, 54