

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.

Урсодеоксихолева кислота в невеликій кількості зазвичай міститься в жовчі людини. Урсодеоксихолева кислота є найбільш гідрофільною і нетоксичною порівняно з іншими жовчними кислотами. Після перорального застосування вона знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину до жовчі. Знижуючи синтез холестерину в печінці та його всмоктування в кишечнику, а також утворюючи з молекулами холестерину рідкі кристали, урсодеоксихолева кислота зменшує літогенність жовчі, знижує холато-холестериновий індекс, сприяє розчиненню холестеринових каменів і запобігає утворенню нових кристалів.

Згідно з сучасними знаннями вважають, що ефект урсодезоксихолевої 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.

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 відносне зменшення інших більш ліпофільних жовчних кислот.

Під впливом кишкових бактерій відбувається часткова деградація до 7-кетолітохолевої та літохолевої кислот. Літохолева 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 напіврозпадуурсодеоксихолевої кислотистановить 3,5-5,8 доби.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі.

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

Протипоказання.

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

Гостре запалення жовчного міхура або жовчних протоків.

Непрохідність 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 алюмінію оксид, або магнію силікат, оскільки ці препарати зв'язують урсодеоксихолеву кислоту в кишечнику і таким чином перешкоджають її поглинанню та ефективності. Якщо застосування вказаних ліків необхідне, їх потрібно приймати щонайменше за 2 години перед або через 2 години після прийому капсул Урсосану 250 мг. Урсодеоксихолева кислота може посилювати поглинання циклоспорину з кишечнику, тому при одночасному застосуванні цих препаратів необхідно контролювати рівень циклоспорину в крові пацієнта і, у разі необхідності, корегувати дозування циклоспорину.

В окремих випадках капсули Урсосану можуть знижувати всмоктування ципрофлоксацину.

Одночасне застосування урсодеоксихолевої 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 урсодеоксихолевої кислоти. Може знадобитися підвищення дози ніфедипіну.

Крім того, повідомлялося про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

Ці відомості, а також дані досліджень *in vitro* дозволяють 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.

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

Особливості застосування.

Капсули Урсосан® 250 мг потрібно приймати під наглядом лікаря.

При застосуванні препарату для розчинення жовчних каменів необхідно дотримуватись таких умов: камені мають бути холестеринові (рентгеннегативні), їх розмір не має перевищувати 15 мм; камені не повинні займати більше половини об'єму жовчного міхура; жовчний міхур повинен функціонувати. Крім того, при

тривалому лікуванні (понад місяць) необхідно періодично, через кожні 4 тижні, визначати активність печінкових трансаміназ АСТ, АЛТ та ГПТ, у подальшому – через кожні 3 місяці лікування. Контроль активності печінкових трансаміназ дозволяє визначити не тільки наявність або відсутність відповіді на лікування пацієнтів з ПБЦ, а й такий моніторинг також дозволяє своєчасно виявити потенційні порушення функції печінки, особливо у пацієнтів з ПБЦ на пізніх стадіях.

При застосуванні для розчинення холестеринових жовчних каменів.

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

Урсосан® 250 мг у капсулах не слід застосовувати, якщо жовчний міхур не може бути візуалізований на рентгенівських знімках або у випадках кальцифікації каменів, при порушеннях скоротливості жовчного міхура або частих печінкових кольках.

Слід з обережністю застосовувати хворим із запальними захворюваннями кишечника, виразковою хворобою, з екстрапечінковим холестаазом, гепатитом або цирозом печінки.

При лікуванні пацієнтів з ПБЦ у пізній стадії.

Вкрай рідко повідомлялося про випадки декомпенсації цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення терапії.

У пацієнтів з ПБЦ у рідкісних випадках може спостерігатися посилення симптомів на початку лікування, наприклад, може посилюватися свербіж. У таких випадках доза Урсосан® капсули 250 мг повинна бути знижена до 1 капсули на добу, потім дозу слід поступово підвищувати. 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 пройденого лікування урсодеоксихолевою кислотою на фертильність у людей відсутні. Достатні дані щодо застосування урсодеоксихолевої кислоти у вагітних жінок відсутні або дуже мізерні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності.

Жінкам репродуктивного віку можна призначати лікування тільки за умов надійної контрацепції.

Рекомендується використовувати негормональні протизаплідні засоби або пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів. У пацієток, які отримують препарат для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні оральні контрацептиви можуть підвищувати утворення каменів жовчного міхура. До початку лікування слід виключити можливість вагітності.

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату матерям, які годують груддю, вміст урсодеоксихолевої 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.

Лікарський засіб не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендуються наступні добові дози

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Застосовувати урсодеоксихолеву кислоту дозі приблизно 10 мг на 1 кг маси тіла на добу, що відповідає:

до 60 кг – 2 капсулам

61-80 кг – 3 капсулам

81-100 кг – 4 капсулам

понад 100 кг – 5 капсулам.

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини, 1 раз на добу ввечері перед сном. Капсули необхідно застосовувати регулярно.

Тривалість лікування препаратом для розчинення холестеринових жовчних каменів становить від 6 місяців до 2 років. Якщо через 12 місяців від початку застосування Урсосану не спостерігається зменшення розмірів жовчних каменів, то продовжувати лікування не слід.

Процес розчинення каменів необхідно контролювати, проводити ультразвукові дослідження або холецистографії через кожні 6 місяців. Необхідно проводити додаткові дослідження для виявлення можливої кальцифікації каменів. Якщо це трапилось, лікування слід припинити.

Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі

Застосовувати 1 капсулу Урсосану 250 мг 1 раз на добу, запиваючи достатньою кількістю рідини, ввечері перед сном. Лікування триває протягом 10-14 днів. Зазвичай тривалість лікування залежить від стану хворого і перебігу захворювання. Рішення про тривалість лікування визначає лікар для кожного пацієнта індивідуально.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ)

Добова доза препарату залежить від маси тіла і 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, розподіливши добову дозу на 3 прийоми протягом доби.

При покращанні показників функції печінки добову дозу можна застосовувати 1 раз на добу ввечері.

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг маси тіла)	Кількість капсул			
		<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 ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Необхідно дотримуватись регулярності прийому капсул. Застосування капсул Урсосану для лікування первинного біліарного цирозу може продовжуватися необмежений час.

У поодиноких випадках у пацієнтів з первинним біліарним цирозом на початку лікування можуть погіршитись клінічні симптоми, наприклад, може посилитися свербіж. Якщо це трапилось, терапію слід продовжувати із застосуванням 1 капсули препарату на добу, а потім поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 1 капсулу) до досягнення призначеного режиму дозування.

Діти.

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

Передозування.

У випадках передозування може мати місце діарея.

Взагалі інші симптоми передозування малоімовірні, оскільки поглинання урсодеоксихолевої кислоти зменшується при збільшенні дози і тому більшість її кількості екскретується з фекаліями.

У разі появи діареї доза має бути зменшена, у випадках постійної діареї терапію потрібно припинити.

У специфічних заходах потреби немає і 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 (використання за незареєстрованим показанням) була пов'язана з більш високою частотою серйозних небажаних явищ.

Побічні реакції.

Оцінка побічних реакцій базується на наступних даних про їх частоту:

<i>Дуже часто: Більш ніж у 1 з 10 лікованих</i>	<i>Часто: Більш ніж у 1 з 100 лікованих</i>
<i>Нечасто: Більш ніж у 1 з 1000 лікованих</i>	<i>Рідко: Більш ніж у 1 з 10000 лікованих</i>
<i>Дуже рідко: В 1 з 10000 лікованих, або рідше, включаючи окремі випадки</i>	

З боку травної системи: часто – пастоподібне випорожнення або діарея протягом лікування урсоедехисохолевою кислотою; дуже рідко при лікуванні первинного біліарного цирозу – скарги на сильний абдомінальний біль з локалізацією правому підребер'ї.

З боку печінки, жовчовивідних шляхів та жовчного міхура: дуже рідко – може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів.

Упродовж терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу у дуже рідких випадках спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування.

Реакції гіперчутливості: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці в при температурі не вище 25 °С.

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.т. (PRO.MED.CS Praha a.s.).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Телчска 1, 140 00 Прага 4, Чеська Республіка.

(Telčska 1, 140 00 Praha 4, Czech Republic).