

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.08.2018 № 1422
Реєстраційне посвідчення
№ UA/9018/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.08.18 № 192

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

URSOCHOL®
(URSOCHOL)

Склад:

діюча речовина: ursodeoxycholic acid;

1 капсула містить урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, метилцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді непрозорі желатинові капсули з кришечкою і корпусом білого кольору, що містять порошок або гранули білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології.

Код АТХ А05А А02.

Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини.

Код АТХ А05В.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

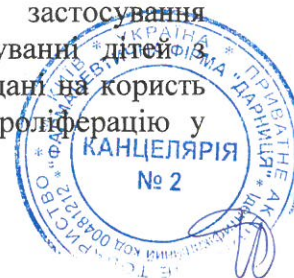
Незначну кількість урсодеоксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеоксихолієва кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів.

Згідно з сучасними даними вважається, що ефект урсодеоксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази зумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеоксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

Застосування дітям

Муковісцидоз

Доступна інформація з клінічних звітів, що стосується тривалого застосування урсодеоксихолієвої кислоти (протягом періоду до 10 років) при лікуванні дітей з гепатобіліарними порушеннями, пов'язаними з муковісцидозом. Існують дані на користь того, що застосування урсодеоксихолієвої кислоти може зменшити проліферацію у



жовчних протоках, зупинити прогресування гістологічних змін і навіть усунути гепатобілярні зміни за умови початку терапії на ранніх стадіях муковісцидозу. Для кращої ефективності лікування із застосуванням урсодеоксихолієвої кислоти має бути розпочато одразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

Фармакокінетика.

Після застосування внутрішньо лікарський засіб швидко і повністю абсорбується: у тонкій та верхній клубовій кишках – шляхом пасивного транспортування, а в термінальній клубовій кишці – шляхом активного транспортування. Біологічна доступність у середньому становить 60-80 %. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові – 30-60 хвилин. Проникає крізь плацентарний бар'єр. Метаболізується у печінці шляхом кон'югації з амінокислотами гліцином та таурином. Кліренс першого проходження через печінку становить до 60 %. Виділяється з організму з жовчю. Залежно від добової дози та основного порушення або стану печінки більш гідрофільна урсодеоксихолієва кислота акумулюється в жовчі. Водночас 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 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 дня.

Клінічні характеристики.

Показання.

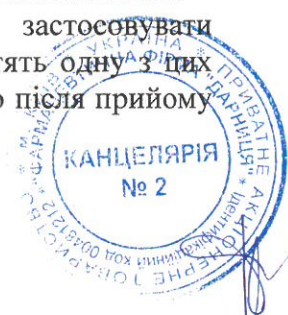
- Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у пацієнтів із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів).
- Лікування гастриту з рефлюксом жовчі.
- Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки.
- Для лікування гепатобілярних 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 проток.
- Непрохідність жовчних протоків (закупорка загальної жовчної протоки або протоки міхура).
- Часті епізоди печінкових колік.
- Рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура.
- Порушення скоротливості 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.

При одночасному застосуванні препарату з іншими лікарськими засобами можливе: з антацидними препаратами, які містять алюміній; холестираміном, холестиполом – зниження абсорбції урсодеоксихолієвої кислоти в кишечнику. Не застосовувати одночасно дані лікарські засоби. Якщо застосування препаратів, що містять одну з цих речовин, є необхідним, їх слід застосовувати принаймні за 2 години до або після прийому капсул Урсохолу®;



з циклоспорином – підвищення абсорбції останнього в кишечнику. Необхідний періодичний контроль рівня циклоспорину в крові та у разі необхідності – коригування його дози;

з ципрофлоксацином – зниження абсорбції останнього в кишечнику;

з пероральними гіпоглікемічними препаратами – посилення дії останніх;

з гіполіпідемічними препаратами (клофібрат, безафібрат, пробуцол), естрогенами – послаблення дії урсодеоксихолієвої кислоти внаслідок підвищення рівня холестерину у жовчі.

Урсодеоксихолієва кислота знижує максимальну концентрацію (C_{max}) у плазмі крові і площу під кривою (AUC) для кальцієвого антагоніста нітрендипіну. Виходячи з цього, а також із єдиного повідомлення про взаємодію з речовиною дапсон (зменшення терапевтичного ефекту) та з досліджень *in vitro*, можна припустити, що препарат індукує активність ферменту цитохрому P450 3A4, що приймає участь у метаболізмі лікарських засобів.

Отже, у випадку одночасного застосування препаратів, які метаболізуються з участю цього ферменту, слід дотримуватися обережності і враховувати, що може знадобитися корегування дози.

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

У клінічному дослідженні у здорових добровольців одночасне застосування урсодеоксихолієвої 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.

Особливості застосування.

Прийом лікарського засобу Урсохол® слід здійснювати під наглядом лікаря.

Протягом перших трьох місяців лікування функціональні показники роботи печінки (АСТ, АЛТ і ГГТ) слід контролювати кожні 4 тижні, а в подальшому – 1 раз на три місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутності 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.

Урсохол® не слід застосовувати, якщо жовчний міхур неможливо візуалізувати на рентгенівських знімках або в разі кальцифікації конкрементів, при порушенні скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коліках.

Жінки, які приймають Урсохол® 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 повідомлялося 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 Урсохолу® потрібно зменшити до 1 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 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. Урсохол® не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків нагальної потреби. Жінки репродуктивного віку можуть приймати лікарський засіб лише за умови, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції.

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

За даними декількох зафіксованих випадків застосування лікарського засобу жінкам, які годують груддю, вміст урсодеоксихолієвої кислоти у 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 швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Вікових обмежень для застосування Урсохолу® немає. Лікарський засіб застосовувати внутрішньо хворим з масою тіла більше 47 кг. Для пацієнтів, які мають масу тіла менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні капсул, слід застосовувати лікарський засіб у формі суспензії.

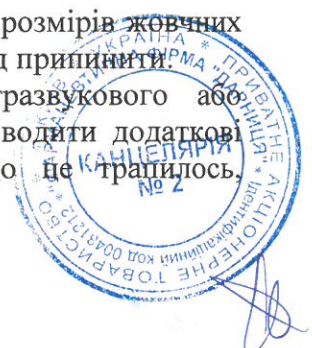
Для розчинення холестеринових жовчних каменів.

Лікарський засіб застосовувати 1 раз на добу ввечері перед сном у дозі приблизно 10 мг/кг маси тіла.

Маса тіла (кг)	Капсули
47-60 кг	2
61-80 кг	3
81-100 кг	4
понад 100 кг	5

Капсули ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. Слід додержуватись регулярності прийому.

Тривалість лікування зазвичай становить 6-24 місяці. Якщо зменшення розмірів жовчних каменів не спостерігається після 12 місяців, терапію лікарський засіб слід припинити. Ефективність лікування потрібно перевіряти за допомогою ультразвукового або рентгенологічного дослідження 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.

Лікарський засіб застосовувати 1 раз на добу увечері перед сном у дозі 1 капсула. Капсули ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Тривалість лікування залежить від стану хворого і зазвичай становить 10-14 днів. Лікар повинен приймати рішення про тривалість лікування у кожному випадку індивідуально.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ).

Добова доза лікарського засобу залежить від маси тіла і становить приблизно 14 ± 2 мг/кг маси тіла. У перші 3 місяці лікування розподілити добову дозу на 3 прийоми, у подальшому при покращенні показників функції печінки лікарський засіб застосовувати 1 раз на добу увечері.

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

Капсули ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. Слід додержуватись регулярності прийому.

Тривалість лікування препаратом при первинному біліарному цирозі може бути необмеженою у часі.

У пацієнтів з первинним біліарним цирозом на початку лікування можливе погіршення клінічних симптомів, наприклад, посилення свербіжу. Якщо це трапилось, терапію слід продовжувати, приймаючи лікарський засіб у дозі 1 капсула на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи добову дозу на 1 капсулу кожного тижня) 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.

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг)	Урсохол®, 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 холестеринових жовчних каменів, лікування гастриту з рефлюксом жовчі та симптоматичного лікування ПБЦ

Немає принципових вікових обмежень для застосування Урсохолу® дітям, але якщо дитина важить менше 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати лікарський засіб у формі суспензії.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі

Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років.

Передозування.

У випадках передозування можлива діарея. Інші симптоми передозування малоімовірні, оскільки поглинання урсодеоксихолієвої кислоти зменшується при збільшенні дози і тому основна її кількість 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 урсодеоксихолієвої 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 під час лікування урсодеоксихолієвою кислотою.

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко при лікуванні урсодеоксихолієвою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

Під час терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування.

З боку імунної системи: дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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



Упаковка.

По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 5 або по 10 контурних чарункових упаковок в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Дата останнього перегляду.