

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УРСІС®

(URSIS)

### **Склад:**

*діюча речовина:* урсодезоксихолева кислота;

1 таблетка містить урсодезоксихолевої кислоти 500 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, полісорбат 80, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*оболонка:* суміш для плівкового покриття Opadry Clear: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), тальк, поліетиленгліколь (макрогол).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою з двох боків, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

**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 захворювання печінки, ліпотропні речовини.

Код АТХ А05В.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

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

Згідно з сучасними знаннями вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при

захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

### Застосування дітям

#### *Муковісцидоз*

Доступна інформація з клінічних звітів, що стосується тривалого застосування урсодезоксихолевої кислоти (протягом періоду до 10 років) при лікуванні дітей з гепатобіліарними порушеннями, пов'язаними з муковісцидозом. Існують дані на користь того, що застосування урсодезоксихолевої кислоти може зменшити проліферацію у 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 урсодезоксихолевої кислоти має бути розпочато одразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

#### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні урсодезоксихолева кислота швидко поглинається у порожній кишці та верхньому відділі клубової кишки шляхом пасивного транспортування, а в термінальному відділі клубової кишки – шляхом активного транспортування. Швидкість поглинання зазвичай становить 60–80 %. Після поглинання жовчна кислота підлягає у печінці майже повній кон'югації з амінокислотами гліцином та таурином і після цього екскретується з жовчю. Кліренс першого проходження через печінку становить до 60 %.

Залежно від добової дози і основного порушення або стану печінки більш гідрофільна урсодезоксихолева кислота кумулюється у жовчі. Водночас спостерігається відносно 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 детоксикується, перш ніж бути виведеною з жовчю і, нарешті, з калом.

Біологічний період напіврозпаду урсодезоксихолевої кислоти становить 3,5–5,8 дня.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів діаметром не більше 15 мм у пацієнтів з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(ів).
- Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умов відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

- Для лікування гепатобіліарних порушень при муковісцидозі дітям 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.
- Закупорення жовчної протоки (закупорення загальної жовчної протоки або протоки міхура).
- Часті епізоди печінкових колік.
- Рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура.
- Порушення скоротливості жовчного міхура.
- Цироз печінки у стадії декомпенсації.
- Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних протоків.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Лікарський засіб Урсис<sup>®</sup> не можна застосовувати одночасно з холестираміном, колестиполом або антацидними препаратами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит (окис алюмінію), оскільки ці препарати зв'язують урсодезоксихолову кислоту в кишечнику і, таким чином, перешкоджають її поглинанню та зменшують ефективність. Якщо застосування препаратів, що містять одну з названих речовин, необхідне, їх потрібно приймати щонайменше за 2 години перед або через 2 години після прийому препарату.

Лікарський засіб Урсис<sup>®</sup> може посилити поглинання циклоспорину з кишечнику. У пацієнтів, які застосовують циклоспорин, лікар повинен перевіряти концентрацію цієї речовини в крові і у разі необхідності коригувати дозу циклоспорину.

В окремих випадках препарат може зменшувати поглинання ципрофлоксацину.

Відомо, що у клінічному дослідженні за участі здорових добровольців одночасне застосування урсодезоксихолової кислоти (500 мг/добу) і розувастатину (20 мг/добу) призводило до незначного підвищення рівня розувастатину у плазмі. Клінічна значимість цієї взаємодії стосовно інших статинів невідома.

Урсодезоксихолева кислота знижує максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ) у плазмі крові і площу під кривою «концентрація-час» (AUC) для кальцієвого антагоніста нітрендипіну.

Рекомендується ретельний моніторинг результатів одночасного застосування нітрендипіну та урсодезоксихолової кислоти. Може бути необхідним збільшення дози нітрендипіну. З огляду на це, а також зважаючи на повідомлення про один випадок взаємодії з дапсоном (зменшення

терапевтичного ефекту) та дослідження *in vitro*, можна дійти висновку, що урсодезоксихолева кислота індукує ензим цитохрому P450 3A, який метаболізує лікарські засоби. Однак індукція не спостерігається в добре розробленому дослідженні взаємодії з будесонідом, який є відомим субстратом цитохрому P450 3A.

Естрогенні гормони та засоби, що знижують холестерин в крові, такі як клофібрат, збільшують секрецію холестерину в печінці і, отже, можуть стимулювати біліарний літіаз, що протидіє урсодезоксихолевої кислоті, яка використовується для розчинення жовчних каменів.

Отже, у разі сумісного застосування лікарських засобів, які метаболізуються за участю ферменту P450 3A, слід бути особливо обережними і мати на увазі, що у разі потреби можливий підбір дози.

### **Особливості застосування.**

Лікарський засіб Урсіс® потрібно приймати під наглядом лікаря.

Протягом перших 3 місяців терапії лікар повинен проводити моніторинг параметрів функції печінки – АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) та  $\gamma$ -GT – кожні 4 тижні, надалі – кожні 3 місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність відповідної реакції на лікування у пацієнтів з ПБЦ, а також своєчасно виявити потенційні порушення функції печінки, особливо у пацієнтів із ПБЦ на пізніх стадіях.

#### *Застосування для розчинення холестеринових жовчних каменів*

Через 6–10 місяців після початку лікування за допомогою пероральної холецистографії необхідно визначити загальний вигляд каменя та вигляд закупорення жовчного міхура у положенні пацієнта стоячи та лежачи на спині (ультразвукове дослідження). Це необхідно для оцінки терапевтичного прогресу та для своєчасного виявлення імовірної кальцифікації жовчних каменів.

Лікарський засіб не можна приймати хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями, порушеною скоротливістю жовчного міхура або таким, що мають часті жовчні коліки.

Пацієнтки, які приймають лікарський засіб Урсіс® для розчинення жовчних каменів, повинні застосовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть посилювати утворення каменів в жовчному міхурі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Лікування пацієнтів із ПБЦ на пізній стадії*

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

У пацієнтів з ПБЦ дуже рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад, може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу Урсіс®, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 500 мг потрібно знизити до половини таблетки Урсіс® 500 мг на добу; потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози»

У разі розвитку діареї слід зменшити дозування; якщо діарея набуває постійного характеру, лікування потрібно припинити.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дослідження на тваринах не виявили впливу урсодезоксихолевої кислоти на фертильність. Дані про вплив на фертильність людини відсутні.

Дані щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про репродуктивну токсичність на ранніх стадіях вагітності. Урсодезоксихолєву кислоту не слід застосовувати вагітним, якщо в тому немає нагальної потреби. Жінки репродуктивного віку повинні приймати препарат лише в разі надійної контрацепції.

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

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст урсодезоксихолевої кислоти у молоці був вкрай низьким, тому не слід очікувати розвитку будь-яких небажаних явищ у дітей грудного віку.

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

Впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами не спостерігали.

### **Спосіб застосування та дози.**

Не існує вікових обмежень щодо застосування таблеток Урсіс®.

Пацієнтам з масою тіла менше 47 кг або тим, у кого виникають труднощі при ковтанні таблеток, можна застосовувати урсодезоксихолєву кислоту в іншій лікарській формі.

### Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Приблизно 10 мг урсодезоксихолевої кислоти на 1 кілограм маси тіла на добу (див. табл.1)

Таблиця 1

Маса тіла	Кількість таблеток
-----------	--------------------

до 60 кг	1
61-80 кг	1 ½
81-100 кг	2
більше 100 кг	2 ½

Таблетки потрібно ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини, увечері перед сном.

Таблетки потрібно приймати регулярно.

Необхідний для розчинення жовчних каменів час зазвичай становить 6-24 місяців. Якщо зменшення розмірів жовчних конкрементів 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 відбулася кальцифікація каменів. Якщо це трапилося, лікування слід припинити.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ)

Добова доза залежить від маси тіла та варіює від 1½ до 3½ таблетки (14 ± 2 мг урсодезоксихолевої кислоти на кілограм маси тіла), див. табл. 2.

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

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Урсіс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг			
	перші 3 місяці			у подальшому
	ранок	день	вечір	вечір (1 раз на добу)
47-62	½	½	½	1 ½
63-78	½	½	1	2
79-93	½	1	1	2 ½
94-109	1	1	1	3
більше 110	1	1	1 ½	3 ½

Таблетки потрібно ковтати не розжовуваючи, запиваючи рідиною. Лікарський засіб необхідно застосовувати регулярно.

Застосування препарату при первинному біліарному цирозі можливе протягом тривалого періоду.

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 половину таблетки Урсіс® на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на половину таблетки Урсіс® до досягнення показаного режиму дозування).

### Застосування дітям

Діти з муковісцидозом віком від 6 до 18 років

Доза становить 20 мг/кг/добу і розділяється 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)	Урсіс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг		
		Ранок	День	Вечір
20-29	17-25	½	--	½
30-39	19-25	½	½	½
40-49	20-25	½	½	1
50-59	21-25	½	1	1
60-69	22-25	1	1	1
70-79	22-25	1	1	1½
80-89	22-25	1	1½	1½
90-99	23-25	1½	1½	1½
100-109	23-25	1½	1½	2
>110		1½	2	2

*Діти.*

Для розчинення холестеринових жовчних каменів та симптоматичного лікування ПБЦ:

немає принципових вікових обмежень для застосування препарату Урсіс® дітям, але дітям з масою тіла менше 47 кг та/або дітям, які мають труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати урсодезоксихолеву кислоту у вигляді суспензії.

Для лікування гепатобіліарних порушень при муковісцидозі:

застосовувати дітям віком від 6 до 18 років.

**Передозування.**

У разі передозування можлива діарея. Інші симптоми передозування малоімовірні, оскільки поглинання урсодезоксихолевої кислоти зменшується при збільшенні дози і тому більшість прийнятої дози екскретується з фекаліями.

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

У специфічних заходах потреби немає.

*Лікування симптоматичне та передбачає відновлення балансу рідини і електролітів.*

#### Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Тривала терапія високими дозами урсодезоксихолевої 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.**

Оцінка частоти небажаних ефектів базується на таких даних:

дуже часті: більше ніж в 1 з 10 лікованих;

часті: більше ніж в 1 зі 100 лікованих до 1 з 10 лікованих;

нечасті: більше ніж в 1 з 1000 лікованих до 1 зі 100 лікованих;

рідкісні: більше ніж у 1 з 10 000 лікованих до 1 з 1000 лікованих;

дуже рідкісні/невідомі: в 1 з 10000 лікованих/неможливо оцінити з наявних даних.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою повідомлялося про пастоподібне випорожнення або діарею.

Дуже рідко при лікуванні ПБЦ відзначався сильний абдомінальний біль у правому підребер'ї.

*З боку печінки та жовчного міхура:*

Дуже рідко при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

Впродовж терапії розвинених стадій ПБЦ дуже рідко спостерігається декомпенсація цирозу печінки, що частково зменшується після припинення лікування.

*Реакції гіперчутливості.*

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



**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці.

По 10 таблеток у блістері; по 10 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua)