

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УРСОФАЛЬК

(URSOFALK®)

Склад:

діюча речовина: урсодезоксихолева кислота;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг урсодезоксихолевої кислоти;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон К 25, кросповідон тип А, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, полісорбат 80, гіпромелоза, макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі довгасті таблетки з насічкою з обох боків.

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 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 урсодезоксихолевої кислоти має бути розпочато відразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні урсодезоксихолева кислота швидко поглинається в порожній кишці та верхньому відділі клубової кишки шляхом пасивного транспорту, а в термінальному відділі клубової кишки – шляхом активного транспорту. Швидкість поглинання зазвичай становить 60–80 %. Після поглинання жовчна кислота підлягає в 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 в 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 спричинює ураження 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, а потім 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 хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(-их) каменя(-ів).
- Для симптоматичного лікування первинного біліарного холангіту (ПБХ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Урсофальк не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом 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 Урсофальку.

Урсофальк 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.

У клінічному дослідженні за участю здорових добровольців одночасне застосування урсодезоксихолової кислоти (500 мг/добу) та розувастатину (20 мг/добу) призводило до незначного підвищення рівня розувастатину в плазмі. Клінічна значимість цієї взаємодії стосовно інших статинів невідома. Урсодезоксихолова 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 урсодезоксихолова 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 урсодезоксихоловій 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.

Таблетки Урсофальк потрібно приймати під наглядом лікаря.

Протягом перших 3 місяців терапії лікар повинен проводити моніторинг параметрів функції печінки – АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) та γ -GT – кожні 4 тижні, надалі – кожні 3 місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність відповідної реакції на лікування у пацієнтів з ПБХ, а також своєчасно виявити потенційні порушення функції печінки, особливо у пацієнтів з ПБХ 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 в положенні пацієнта стоячи та лежачи на спині (ультразвукове дослідження). Це необхідно для оцінки терапевтичного прогресу та для своєчасного виявлення ймовірної кальцифікації жовчних каменів.

Препарат 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 Урсофальк, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг 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 з ПБХ на пізній стадії

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

У пацієнтів з ПБХ дуже рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу Урсофальку, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 500 мг потрібно знизити до половини таблетки Урсофальку 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. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Урсофальк 500 мг не слід застосовувати вагітним, якщо в тому немає нагальної потреби. Жінки репродуктивного віку повинні приймати препарат лише в разі надійної контрацепції.

Рекомендується використовувати негормональні протизаплідні засоби або пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів. Пацієнткам, які отримують Урсофальк, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні пероральні контрацептиви можуть посилювати утворення каменів в жовчному міхурі. До початку лікування слід виключити можливість вагітності.

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст урсодезоксихолевої кислоти в 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 спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

Не існує вікових обмежень щодо застосування таблеток Урсофальку.

Пацієнтам з масою тіла менше 47 кг або тим, у кого виникають труднощі при ковтанні таблеток, можна застосовувати Урсофальк в іншій лікарській формі (капсули або суспензія).

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 не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини, увечері перед сном.

Таблетки потрібно 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. Додатковими дослідженнями потрібно перевіряти, чи з часом не відбулась кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування слід припинити.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного холангіту (ПБХ)

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 таблетки Урсофальку потрібно приймати протягом дня, розподіливши добову дозу на кілька прийомів. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати один раз на добу, увечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Урсофальк, 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 розжовуючи, запиваючи рідиною. Препарат необхідно застосовувати регулярно.

Застосування Урсофальку при первинному біліарному холангіті можливе протягом тривалого періоду.

У пацієнтів з первинним біліарним холангітом рідко на початку лікування можливе погіршення клінічних симптомів, наприклад може посилитися свербіж. У такому разі терапію слід продовжувати, приймаючи половину таблетки Урсофальку на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на половину таблетки Урсофальку 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)	Урсофальк, 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 ПБХ

Немає принципових вікових обмежень для застосування Урсофальку дітям, але дітям з масою тіла менше 47 кг та/або дітям, які мають труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати Урсофальк у вигляді суспензії.

Для лікування гепатобіліарних порушень при муковісцидозі

Застосовують 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.

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.

Побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень та під час застосування

лікарського засобу Урсофальк, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, наведені в таблиці нижче за системами органів згідно з MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності] та за частотою.

Системи органів	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Дуже рідко ($< 1/10\ 000$)	Частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	М'які випорожнення або діарея	Сильний біль у правій верхній частині живота під час лікування ПБХ	Нудота, блювання
Гепатобіліарні розлади		Кальцифікація жовчних каменів, декомпенсація цирозу печінки ¹	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висип (кропив'янка)	Свербіж

¹ Спостерігалася під час терапії пізніх стадій ПБХ і частково регресувала після припинення лікування.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 4 роки. Не можна застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 25 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Др. Фальк Фарма ГмбХ / Dr. Falk Pharma GmbH.

-

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ляйненвеберштрассе 5, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина.