ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УКРЛІВ®

(UKRLIV®)

Склад:

діюча речовина: урсодеоксихолієва кислота (ursodeoxycholic acid);

1 таблетка містить урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К-30, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки білого кольору, гладенькі 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 захворювань печінки, ліпотропні речовини. Код АТХ А05В.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Незначна кількість урсодеоксихолієвої кислоти (УДХК) зазвичай міститься у жовчі людини.

Після перорального прийому вона знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у тонкому кишечнику і зменшуючи секрецію холестерину в жовч. В результаті дисперсії холестерину та утворення рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів.

Вважається, що ефект УДХК при захворюваннях печінки та холестатичних захворюваннях зумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною УДХК, а також покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

Застосування дітям.

Муковісцидоз.

Існують дані щодо тривалого застосування УДХК (протягом періоду до 10 років) при лікуванні дітей з гепатобіліарними порушеннями, пов'язаними з муковісцидозом. Зокрема, застосування УДХК 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 УДХК має бути розпочато одразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі УДХК швидко поглинається у тонкій кишці та верхній частині клубової кишки шляхом пасивного транспортування і в кінцевому відділі клубової кишки - шляхом активного транспортування. Ступінь поглинання зазвичай становить 60-80 %. Після всмоктування жовчна кислота піддається у печінці 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 та основного порушення або стану печінки більш гідрофільна УДХК 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 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 УДХК становить 3,5-5,8 доби.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у пацієнтів із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на наявність у ньому жовчного(их) каменя(ів).

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

Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту.

Для лікування гепатобіліарних порушень при муковісцидозі дітям віком від 6 років до 18 років.

Протипоказання.

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

Гостре запалення жовчного міхура або жовчних проток.

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

Часті напади жовчної (печінкової) коліки.

Наявність рентгеноконтрастних кальцифікованих жовчних каменів.

Порушена скоротливість жовчного міхура.

Цироз печінки у стадії декомпенсації.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарський засіб Укрлів® не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидами, що містять алюмінію гідроксид та/або смектит, оскільки ці препарати зв'язують УДХК у 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 лікарського засобу Укрлів®.

УДХК може посилити всмоктування циклоспорину з кишечнику. У зв'язку з цим у пацієнтів, які приймають циклоспорин, слід перевірити концентрацію цієї речовини в крові і при необхідності відкоригувати дозу.

В окремих випадках УДХК може знижувати всмоктування ципрофлоксацину.

Є клінічні дані про те, що одночасне застосування УДХК (500 мг/добу) і розувастатину (20 мг/добу) здоровим добровольцям призводило до деякого підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові. Клінічна значущість даної взаємодії, а також значущість щодо інших статинів не встановлена.

Доведено, що УДХК зменшує пікову плазмову концентрацію (C_{max}) і площу під кривою (AUC) антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців. Рекомендується ретельне спостереження за результатом спільного застосування нітрендипіну та УДХК. Може бути потрібне підвищення дози нітрендипіну.

Крім того, повідомляли про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

Ці відомості, а також дані, отримані *in vitro*, дають змогу припустити, що УДХК потенційно може спричинити індукцію ферментів цитохрому Р450 3А. Але у добре спланованому дослідженні взаємодії УДХК з будесонідом, що є доведеним субстратом цитохрому Р450 3А, подібного ефекту не спостерігалося.

Естрогенні гормони, а також препарати для зменшення концентрації холестерину в крові, такі як клофібрат, можуть посилювати секрецію холестерину печінкою і, таким чином, сприяти утворенню каменів у жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для УДХК, застосованої для

їх розчинення.

Особливості застосування.

Лікарський засіб Укрлів® слід приймати під наглядом лікаря.

Протягом перших трьох місяців лікування необхідно перевіряти наступні параметри функції печінки: АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) і g-GT кожні 4 тижні, а потім – кожні 3 місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність відповіді на лікування у пацієнтів із ПБЦ, а також своєчасно виявити потенційні порушення функції печінки, особливо у пацієнтів із 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 жовчних 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.

Не слід застосовувати лікарський засіб Укрлів®, якщо жовчний міхур не візуалізується на рентгенівських знімках або у разі кальцифікації каменів, порушенні скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коліках.

Пацієнтки, які приймають Укрлів® для розчинення жовчних каменів, повинні застосовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть посилювати утворення каменів у жовчному міхурі.

Лікування пацієнтів із ПБЦ на пізній стадії.

Вкрай рідко відзначалися випадки декомпенсації цирозу печінки, яка частково може регресувати після припинення терапії.

У пацієнтів із ПБЦ дуже рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад, може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу лікарського засобу Укрлів® потрібно зменшити до однієї таблетки Укрліву 250 мг на добу; потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози».

При появі діареї рекомендується зменшити дозу препарату, а в разі стійкої діареї лікування необхідно відмінити.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження на тваринах не показали впливу УДХК на фертильність. Дані про вплив на

фертильність у людини відсутні.

Дані щодо застосування УДХК вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності. Лікарський засіб Укрлів® не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли це є вкрай необхідним. Жінки репродуктивного віку можуть приймати препарат лише за умови, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції.

Жінки репродуктивного віку

Рекомендується використовувати негормональні протизаплідні засоби або пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів. Пацієнткам, які отримують лікарський засіб Укрлів® 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.

Годування груддю.

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст УДХК 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.

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

Спосіб застосування та дози.

Для пацієнтів, маса тіла яких менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні таблеток лікарського засобу Укрлів®, доступна інша лікарська форма − Укрлів®, суспензія оральна.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів.

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

Таблиця 1

Маса тіла (кг)	Кількість таблеток
до 60	2
61-80	3
81-100	4
більше 100	5

Таблетки потрібно ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи водою, 1 раз на добу 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 цирозу (ПБЦ).

Добова доза залежить від маси тіла та варіює від 3 до 7 таблеток (14±2 мг УДХК на кілограм маси тіла).

У перші 3 місяці лікування лікарський засіб Укрлів® потрібно приймати протягом дня, розділивши добову дозу на кілька прийомів. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на добу, увечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг м.т.)	Укрлів®, таблетки по 250 мг			
		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
більше 110		2	2	3	7

Таблетки потрібно ковтати не розжовуючи, запиваючи рідиною. Препарат необхідно застосовувати регулярно.

Застосування лікарського засобу Укрлів® при ПБЦ може бути необмеженим у часі.

У пацієнтів із ПБЦ рідко на початку лікування можуть погіршуватися клінічні симптоми, наприклад такі як свербіж. Якщо це трапилося, терапію слід продовжувати, приймаючи

1 таблетку Укрліву 250 мг на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 1 таблетку) до досягнення показаного режиму дозування.

Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту

250 мг УДХК (1 таблетка) один раз на добу, запиваючи достатньою кількістю води увечері перед сном.

Зазвичай для лікування гастриту з рефлюксом жовчі 250 мг УДХК слід приймати протягом 10–14 днів. Тривалість застосування залежить від стану хворого. Лікар повинен приймати рішення про тривалість лікування у кожному випадку індивідуально.

Застосування дітям.

Для дітей із 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.

Таблиця 3

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг)	Укрлів®, таблетки 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 та симптоматичного лікування ПБЦ

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

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі

Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років.

Передозування.

У разі передозування можлива діарея. Інші симптоми передозування малоймовірні, оскільки поглинання УДХК 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 наслідків діареї симптоматичне та передбачає відновлення балансу рідини і електролітів.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів.

Тривала терапія високими дозами УДХК (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.

Нижче вказані побічні реакції за системами органів та частотою: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000, включаючи окремі випадки), невідомо (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних).

З боку шлунково-травного тракту: часто - пастоподібні випорожнення, діарея; дуже рідко - виражений біль у правій верхній частині черевної порожнини.

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

З боку імунної системи: дуже рідко - реакції гіперчутливості, включаючи висипання (кропив’янку).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції у ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та заявнику через форму зворотного зв’язку на вебсайті: https://kusum.ua/pharmacovigilance/.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 10 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

або

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-II, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.