

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УРСІС®

(URSIS)

### **Склад:**

*діюча речовина:* урсодезоксихолева кислота;

1 таблетка містить урсодезоксихолевої кислоти 250 мг;

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

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

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

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

**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.*

Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини.

Після перорального застосування вона знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину до жовчі. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів.

Згідно зі 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 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 потрібно розпочати відразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

#### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні урсодезоксихолева кислота швидко абсорбується в порожній та верхній клубовій кишках шляхом пасивного транспорту, а в термінальній клубовій кишці – шляхом активного транспорту. Швидкість абсорбції зазвичай становить 60–80 %. Після всмоктування 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 та 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 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, а потім з калом.

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

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у пацієнтів з 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 гепатобіліарних 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 протоків.
- Непрохідність жовчних протоків (закупорка 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 шляхів.

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

Лікарський засіб Урсіс<sup>®</sup> не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними препаратами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит, оскільки ці препарати зв'язують урсодезоксихолеву кислоту в кишечнику і, таким чином, перешкоджають її поглинанню та знижують 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.

Урсодезоксихолева кислота може посилити поглинання циклоспорину з кишечника. У пацієнтів, які приймають циклоспорин, лікар має перевіряти концентрацію цієї речовини у крові та у разі необхідності коригувати дозу циклоспорину.

В окремих випадках урсодезоксихолева кислота може зменшувати поглинання ципрофлоксацину.

Відомо, що у клінічному дослідженні у здорових добровольців спільне застосування урсодезоксихолевої кислоти (500 мг на добу) і розувастатину (20 мг на добу) призводило до деякого підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові. Клінічна значущість даної взаємодії, а також значущість щодо інших статинів невідома.

Доведено, що урсодезоксихолева кислота зменшує пікову плазмову концентрацію ( $C_{max}$ ) і площу під кривою «концентрація-час» (AUC) антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців. Рекомендується ретельне спостереження за результатом спільного застосування ніфедипіну та урсодезоксихолевої кислоти. Може бути потрібне підвищення

доза ніфедипіну.

Крім того, повідомлялося про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

Ці відомості, а також дані, отримані *in vitro*, дають змогу припустити, що урсодезоксихолева кислота потенційно може викликати індукцію ферментів цитохрому P450 3A. Але в добре спланованому дослідженні взаємодії з будесонідом, що є доведеним субстратом цитохрому P450 3A, подібного ефекту не спостерігалось.

Естрогенні гормони, а також препарати для зменшення концентрації холестерину в крові, такі як клофібрат, можуть підсилювати секрецію холестерину печінкою і, таким чином, спричинити каменеутворення в жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для урсодезоксихолевої кислоти, яку використовують для їх розчинення.

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.**

Прийом лікарського засобу Урсіс® повинен здійснюватися 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 3 місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність 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.

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

Жінки, які застосовують лікарський засіб Урсіс® для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть підвищувати утворення каменів у жовчному міхурі.

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

Дуже рідко повідомляли 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 препарату Урсіс® потрібно знизити до 1 таблетки 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, потрібно відмінити лікування.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** Дані щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності. Лікарський засіб не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків нагальної потреби. Жінки репродуктивного віку можуть приймати препарат лише за умови, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції.

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

**Період годування груддю.** За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст урсодезоксихолевої кислоти в грудному молоці був дуже низьким, тому не слід очікувати розвитку будь-яких небажаних явищ у дітей, які отримують таке молоко.

**Фертильність.** Дослідження у тварин не показали впливу урсодезоксихолевої кислоти на фертильність. Дані про вплив на фертильність у людини відсутні.

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

Впливу на здатність керувати автомобілем і користуватись іншими механізмами не спостерігали.

***Спосіб застосування та дози.***

Для пацієнтів, маса тіла яких менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні таблеток, рекомендовано застосовувати урсодезоксихолеву кислоту в іншій лікарській формі, наприклад у формі суспензії.

*Для розчинення холестеринових жовчних каменів*

Приблизно 10 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла.

| Маса тіла    | Кількість таблеток |
|--------------|--------------------|
| до 60 кг     | 2                  |
| 61–80 кг     | 3                  |
| 81–100 кг    | 4                  |
| понад 100 кг | 5                  |

Таблетки потрібно ковтати цілими, 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 жовчного каменя 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 ( $14 \pm 2$  мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла).

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

| Маса тіла (кг) | Добова доза (мг/кг маси тіла) | Таблетки       |      |       |                       |
|----------------|-------------------------------|----------------|------|-------|-----------------------|
|                |                               | перші 3 місяці |      |       | надалі                |
|                |                               | ранок          | день | вечір | вечір (1 раз на день) |
| 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                     |

Таблетки потрібно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Необхідно дотримуватись регулярності прийому.

Застосування лікарського засобу Урсіс® при первинному біліарному цирозі може бути необмеженим у часі.

У пацієнтів з первинним біліарним цирозом рідко на початку лікування можливе погіршення

клінічних симптомів, наприклад може посилитись свербіж. У такому разі терапію слід продовжувати, приймаючи 1 таблетку по 250 мг на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 1 таблетку) до досягнення призначеного режиму дозування.

#### Застосування дітям

Для дітей віком від 6 до 18 років із муковісцидозом 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) | 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, лікування біліарного рефлюкс-гастриту та симптоматичного лікування ПБЦ: немає принципових вікових обмежень для застосування препарату Урсіс® дітям, але якщо дитина важить менше ніж 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати урсодезоксихолеву кислоту у вигляді суспензії.*

*Для лікування гепатобілярних розладів 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, тому більшість її кількості 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 урсодезоксихолевої кислоти (28–30 мг/кг/добу) у пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом (застосування за незареєстрованим показанням) була пов'язана з більш високою частотою серйозних побічних реакцій.

### **Побічні реакції.**

*З боку шлунково-кишкового тракту:* протягом лікування урсодезоксихолевою кислотою були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею.

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

*З боку печінки та жовчного міхура:* при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

Упродовж терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу спостерігається декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування.

*Реакції гіперчутливості:* 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)