ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

УКРЛІВ®

(UKRLIV®)

Склад:

діюча речовина: урсодеоксихолієва кислота (ursodeoxycholic acid);

5 мл суспензії містять урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна - натрію карбоксиметилцелюлоза, кислота бензойна (Е 210), ксиліт, гліцерин, сахарин натрію, натрію хлорид, кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат, смакова добавка лимон, вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: в'язка суспензія білого кольору з лимонним запахом.

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 утворенню 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 покращанням 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.

Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

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(нів).

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 1 місяця до 18 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до жовчних кислот або до будь-якої з допоміжних речовин, що входить до

складу лікарського засобу.

Гострий холецистит або гострий холангіт.

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

Часті напади жовчної (печінкової) коліки.

Наявність рентгеноконтрастних кальцифікованих жовчних каменів.

Порушена скоротливість 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.

Лікарський засіб Укрлів® не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидами, що містять алюмінію гідроксид та/або смектит (оксид алюмінію), 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 впливати на 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 при 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 кожні 4 тижні перевіряти наступні параметри функції печінки: АСТ (аспартатамінотрансфераза), АЛТ (аланінамінотрансфераза) та γ-ГТ

(γ-глутамілтрансферази). У подальшому ці параметри контролюють 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.

Жінки, які приймають лікарський засіб Укрлів® 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.

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

У пацієнтів із ПБЦ вкрай рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад, може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу лікарського засобу Укрлів® потрібно зменшити до 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.

Одна мірна ложечка (еквівалентно 5 мл) лікарського засобу Укрлів®, суспензія оральна, 250 мг/5 мл містить 0,34 ммоль (7,95 мг) натрію. Пацієнтам, які контролюють споживання натрію (низьконатрієва дієта), слід враховувати цей факт.

Лікарський засіб Укрлів®, суспензія оральна, 250 мг/5 мл містить ксиліт: 1 мл суспензії містить 0,35 г ксиліту. Енергетична цінність 1 г ксиліту – 2,4 ккал. При прийомі відповідно до рекомендованого дозування однократна доза ксиліту становитиме від 0,44 г (1,25 мл суспензії) до 12,25 г (35 мл суспензії). При застосуванні однократної дози ксиліту понад 10 г (понад 28,57 мл суспензії) він може чинити послаблювальну дію.

Застосування у період вагітності та 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 користуватися іншими механізмами не спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

При різних показаннях рекомендуються нижченаведені добові дози.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів.

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

Таблиця 1

Маса тіла	Мірна ложечка*	Еквівалент у мл

Від 5 до 7 кг	¼	1,25
Від 8 до 12 кг	½	2,50
Від 13 до 18 кг	¾ (= ¼ ½)	3,75
Від 19 до 25 кг	1	5,00
Від 26 до 35 кг	1 ½	7,50
Від 36 до 50 кг	2	10,00
Від 51 до 65 кг	2 ½	12,50
Від 66 до 80 кг	3	15,00
Від 81 до 100 кг	4	20,00
Понад 100 кг	5	25,00

* 1 мірна ложечка (= 5 мл суспензії) містить 250 мг УДХК.

Лікарський засіб Укрлів® потрібно приймати увечері, перед сном. Суспензію слід 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. За допомогою додаткових досліджень потрібно перевіряти, чи з часом не відбулася кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування слід припинити.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ).

Добова доза залежить від маси тіла та становить приблизно 14±2 мг УДХК/кг 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 за один раз, увечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг м. т.)	Розподіл прийому препарату (мірна ложечка* суспензії Укрлів®)			
		перші 3 місяці			*у подальшому*
		ранок	день	вечір	вечір (1 раз на добу)
8-11	12-16	---	¼	¼	½
12-15	12-16	¼	¼	¼	¾
16-19	13-16	½	---	½	1
20-23	13-15	¼	½	½	1 ¼
24-27	13-16	½	½	½	1 ½
28-31	14-16	¼	½	1	1 ¾
32-39	12-16	½	½	1	2
40-47	13-16	½	1	1	2 ½
48-62	12-16	1	1	1	3
63-80	12-16	1	1	2	4

81-95	13-16	1	2	2	5
96-115	14-16	2	2	2	6
Більше 115		2	2	3	7

* 1 мірна ложечка (= 5 мл суспензії) містить 250 мг УДХК.

Для вимірювання доз можна використовувати пластиковий разовий шприц без голки.

Лікарський засіб Укрлів® потрібно приймати відповідно до наведеного у табл. 2 режиму дозування. Необхідно дотримуватись регулярності прийому.

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

У пацієнтів із ПБЦ рідко на початку лікування можуть погіршуватися клінічні симптоми, наприклад, свербіж. Якщо це трапилося, терапію слід продовжувати, приймаючи спочатку зменшену добову дозу суспензії Укрлів®, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу) до досягнення показаного режиму дозування.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі.

Для дітей із муковісцидозом віком від 1 місяця 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.

Діти масою тіла менше 10 кг уражаються дуже рідко. У таких випадках для введення суспензії для перорального застосування рекомендується використовувати одноразові шприци, що знаходяться у вільному продажу.

Разові дози для дітей з масою тіла до 10 кг потрібно набирати шприцом з мірної ложечки, що йде в комплекті, до об’єму 1,25 мл. Для цього слід використовувати шприц для одноразового застосування об'ємом 2 мл з градацією 0,1 мл.

Слід звернути увагу, що одноразові шприци не включені в упаковку.

Щоб ввести необхідну дозу за допомогою шприца

1. Перед відкриттям флакона/банки суспензію необхідно збовтати.

2. Налити невелику кількість суспензії у мірну ложечку.

3. Набрати у шприц трохи більше суспензії, ніж потрібно.

4. Натиснути пальцем на поршень шприца, щоб видалити бульбашки повітря з набраної суспензії.

5. Перевірити об’єм суспензії у шприці, при необхідності відрегулювати.

6. Обережно ввести вміст шприца безпосередньо в рот дитині.

Не можна набирати суспензію в шприц безпосередньо з флакона/банки. Не можна виливати невикористану суспензію з мірної ложечки або шприца назад у флакон/банку.

Таблиця 3

Режим дозування для дітей з масою тіла менше 10 кг: 20 мг УДХК/кг/добу

(пристрій для вимірювання об'єму– одноразовий шприц)

Маса тіла (кг)	Розподіл прийому препарату (мл суспензії Укрлів®)	
	Ранок	Вечір
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Таблиця 4

Режим дозування для дітей з масою тіла більше 10 кг: 20-25 мг УДХК/кг/добу

(пристрій для вимірювання об'єму– мірна ложечка)

Маса тіла (кг)	Добова доза УДХК (мг/кг маси тіла)	Розподіл прийому препарату (мірна ложечка* суспензії Укрлів®)	
		Ранок	Вечір
11-12	21-23	½	½
13-15	21-24	½	¾
16-18	21-23	¾	¾
19-21	21-23	¾	1
22-23	22-23	1	1
24-26	22-23	1	1¼
27-29	22-23	1¼	1¼
30-32	21-23	1¼	1½

33-35	21-23	1½	1½
36-38	21-23	1½	1¾
39-41	21-22	1¾	1¾
42-47	20-22	1¾	2
48-56	20-23	2¼	2¼
57-68	20-24	2¾	2¾
69-81	20-24	3¼	3¼
82-100	20-24	4	4
>100		4½	4½

Таблиця 5

* Порівнювальна таблиця

	Суспензія оральна	УДХК
1 мірна ложечка	= 5 мл	= 250 мг
¾ мірної ложечки	= 3,75 мл	= 187,5 мг
½ мірної ложечки	= 2,5 мл	= 125 мг
¼ мірної ложечки	= 1,25 мл	= 62,5 мг

Діти.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів та симптоматичного лікування ПБЦ

Вікових обмежень для застосування цього лікарського засобу немає. Дозування згідно з розділом «Спосіб застосування та дози».

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі

Застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

У разі передозування можлива діарея. Передозування є малоймовірним, 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 продовжується, терапію потрібно припинити.

Ніяких специфічних заходів вживати не потрібно; наслідки діареї слід лікувати симптоматично, зберігаючи баланс 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.

Після першого відкриття флакона або банки препарат зберігати не більше 4 місяців.

Упаковка.

По 30 мл або по 200 мл суспензії у флаконі; або по 40 мл у банці. Кожен флакон або банка у картонній упаковці разом з мірною ложечкою.

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.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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