ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

пмс-УРСОДІОЛ

(pms-URSODIOL)

Склад:

діюча речовина: урсодезоксихолева кислота (ursodeoxycholic acid);

1 таблетка містить кислоти урсодезоксихолевої 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, натрію лаурилсульфат, целюлоза мікрокристалічна, поліетиленгліколь, магнію стеарат, оболонка таблетки (гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: білого кольору еліптичні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з відбитком «250» з одного боку та логотипом «Р» або без нього з іншого;

таблетки по 500 мг:

білого кольору еліптичні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з чорним написом «UR 500» або з відбитком «500» з одного боку та з відбитком «Р» або гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються для лікування захворювань 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.

Урсодезоксихолева кислота – це природний мінорний компонент жовчних кислот. Пероральне застосування урсодіолу призводить до дозозалежного збільшення вмісту цієї фракції у складі

жовчних кислот.

При застосуванні урсодезоксихолевої кислоти у хворих із первинним біліарним цирозом печінки відзначається зниження вмісту холестерину, що зумовлено зменшенням холестазу і змінами метаболізму холестерину.

Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального прийому 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 холестазі 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 прийомі 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 відносне зменшення інших більш ліпофільних жовчних кислот.

У печінці урсодезоксихолева кислота кон’югує з гліцином або таурином, а потім секретується з жовчю. Кон’югати урсодезоксихолевої кислоти всмоктуються у тонкій кишці за рахунок пасивних і активних механізмів. Кон’югати можуть розщеплюватися у клубовій кишці під дією ферментів. Вільна урсодезоксихолева кислота, що утворюється, знову може поглинатися та кон’югувати у печінці. Незасвоєна урсодезоксихолева кислота проходить до ободової кишки, де вона здебільшого піддається 7-дегідроксилюванню до літохолевої кислоти. Частина урсодезоксихолевої кислоти епімеризується до хенодіолу через 7-оксопроміжний продукт. Хенодіол також зазнає 7-дегідроксилювання з утворенням літохолевої кислоти. Ці метаболіти погано розчинні і виводяться з калом. Невелика кількість літохолевої кислоти піддається

повторному усмоктуванню і кон’югації у печінці з гліцином або таурином і сульфатуванню у положенні 3.

Урсодезоксихолева кислота піддається 7-дегідроксилюванню повільніше, ніж хенодіол. При порівнянні еквімолярних кількостей урсодезоксихолевої кислоти і хенодіолу рівноважний рівень літохолевої кислоти у суміші жовчних кислот нижчий при застосуванні урсодезоксихолевої кислоти.

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.

Хоча при застосуванні урсодезоксихолевої кислоти у людини холестатичних уражень печінки не розвивається, варто мати на увазі, що можливі індивідуальні розходження у ступені сульфатування літохолевої кислоти, хоча, можливо, дефіцитні стани за здатністю до сульфатування літохолевої кислоти насправді вкрай рідкі і практично не були виявлені, незважаючи на тривалий досвід клінічного застосування урсодезоксихолевої кислоти.

У здорових людей приблизно на 70 % некон’югована урсодезоксихолева кислота зв’язується з білками плазми крові. Відомості про ступінь зв’язування кон’югованої урсодезоксихолевої кислоти з білками плазми крові відсутні. Об’єм розподілу для урсодезоксихолевої кислоти не встановлений, однак, як очікують, він невеликий, враховуючи те, що цей препарат зосереджується головним чином у жовчі і тонкій кишці. Урсодезоксихолева кислота виводиться в основному з калом. При застосуванні урсодезоксихолевої кислоти підвищується рівень виведення її із сечею, хоча ця величина залишається незначною (менше 1 %), за винятком випадків тяжких холестатичних уражень печінки.

При хронічному прийомі урсодезоксихолевої кислоти вона стає основним компонентом жовчних кислот, при дозі 13–15 мг/кг/день на її частку у сумарному складі жовчних кислот припадає до 30–50 %.

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 хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів).

Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) 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 кольок.

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.

пмс-Урсодіол не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними препаратами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит (окис алюмінію), оскільки ці препарати зв'язують урсодезоксихолеву 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 пмс-Урсодіолу.

пмс-Урсодіол 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 урсодезоксихолевої кислоти (500 мг/добу) і розувастатину (20 мг/добу) призводило до незначного підвищення рівня розувастатину в 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 й урсодезоксихолевої кислоти. Може бути необхідним збільшення дози нітрендипіну.

Враховуючи вищезазначене, а також беручи до уваги повідомлення про один випадок взаємодії з дапсоном (зменшення терапевтичного ефекту) та результати досліджень *in vitro,* можна дійти висновку про те, що урсодезоксихолева кислота індукує ензим цитохрому Р450 3А, що метаболізує лікарські засоби. Однак індукція не спостерігалася в добре розробленому дослідженні взаємодії з будесонідом, який є відомим субстратом цитохрому Р450 3А.

Естрогенні гормони та засоби, що знижують рівень холестерину в крові, такі як клофібрат, збільшують секрецію холестерину в печінці і, таким чином, можуть стимулювати біліарний

літіаз, що протидіє урсодезоксихолевій кислоті, яка використовується для розчинення жовчних каменів.

Отже, у разі сумісного застосування лікарських засобів, які метаболізуються за участю цього ферменту, слід бути особливо обережними і мати на увазі, що може бути потрібним підбір дози.

Особливості застосування.

Таблетки пмс-Урсодіолу потрібно приймати під наглядом лікаря.

При наявності варикозної кровотечі, печінкової енцефалопатії, асциту, а також при необхідності пересадження печінки хворі повинні одержувати відповідне специфічне лікування.

Застосування особам віком від 65 років. Спеціальних досліджень не проводилося. Проте, з урахуванням відомих даних, не передбачається наявності будь-яких проблем, специфічних для осіб літнього віку, що могли б обмежити застосування урсодезоксихолевої кислоти.

Моніторинг і дані лабораторних досліджень

Моніторинг ефективності застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні холестатичних захворювань печінки ґрунтується на аналізі біохімічних параметрів холестазу, а також виявленні ознак цитолізу печінки (збільшення активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази), що часто супроводжують прогресування холестазу.

Протягом перших 3 місяців терапії лікар має проводити моніторинг параметрів функції печінки: рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та γ-глутамілтрансферази 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 з 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 і вигляд закупорення жовчного міхура в положенні пацієнта стоячи та лежачи на спині (ультразвукове дослідження). Це потрібно для оцінки терапевтичного прогресу і для своєчасного виявлення ймовірної кальцифікації жовчних каменів.

Лікарський засіб не можна приймати хворим, у яких жовчний міхур не візуалізується рентгенологічними методами, хворим із кальцифікованими каменями, порушеною скоротливістю жовчного міхура або таким, що мають часті жовчні коліки.

Пацієнтки, які приймають пмс-Урсодіол 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» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування пацієнтів з ПБЦ на пізній стадії

Вкрай рідко повідомлялося 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 пмс-Урсодіолу, таблеток, вкритих оболонкою, по 500 мг, потрібно знизити до 1 таблетки пмс-Урсодіолу на добу; потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози».

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

Допоміжні речовини

Даний лікарський засіб містить натрію крохмальгліколят (тип А) та натрію лаурилсульфат. Це слід враховувати пацієнтам, які застосовують натрій – контрольовану дієту.

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 оболонкою пмс-Урсодіол 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 пмс-Урсодіол, таблетки, вкриті оболонкою, для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні пероральні контрацептиви можуть посилювати каменеутворення 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 транспортними засобами або працювати з іншими механізмами не спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

пмс-Урсодіол застосовувати перорально.

Вікових обмежень щодо застосування лікарського засобу немає. Пацієнтам, які мають вагу менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні таблеток, слід застосовувати урсодезоксихолеву кислоту в іншій лікарській формі (капсули або суспензія).

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Застосовувати приблизно 10 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла, що еквівалентно:

для пацієнтів з масою тіла до 60 кг 500 мг

61 – 80 кг 750 мг

81 – 100 кг 1000 мг

понад 100 кг 1250 мг

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 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. У додаткових дослідженнях потрібно перевіряти, чи з часом не відбулася кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування слід припинити.

Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі

Застосовувати по 250 мг 1 раз на день з деякою кількістю рідини увечері перед сном.

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

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ)

Добова доза залежить від маси тіла та варіює від 750 мг до 1750 мг (14±2 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла).

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

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг маси тіла)	Розподіл прийому препарату			
		перші 3 місяці			надалі
		ранок	день	вечір	вечір (1 раз на день)
47 – 62	12 – 16	250 мг	250 мг	250 мг	750 мг

63 – 78	13 – 16	250 мг	250 мг	500 мг	1000 мг
79 – 93	13 – 16	250 мг	500 мг	500 мг	1250 мг
94 – 109	14 – 16	500 мг	500 мг	500 мг	1500 мг
понад 110		500 мг	500 мг	750 мг	1750 мг

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

Використання пмс-Урсодіолу при первинному біліарному цирозі може бути необмеженим у часі.

У пацієнтів з первинним біліарним цирозом у рідких випадках на початку лікування можуть погіршуватися клінічні симптоми, наприклад може посилитися свербіж. Якщо це трапилось, терапію слід продовжувати, приймаючи по 250 мг на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 250 мг) до досягнення призначеного режиму дозування.

Застосування дітям

Діти с 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.

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг)	пмс-Урсодіол, таблетки, вкриті оболонкою, по 250 мг або по 500 мг		
		ранок	день	вечір
20 – 29	17 – 25	250 мг	---	250 мг
30 – 39	19 – 25	250 мг	250 мг	250 мг
40 – 49	20 – 25	250 мг	250 мг	500 мг
50 – 59	21 – 25	250 мг	500 мг	500 мг
60 – 69	22 – 25	500 мг	500 мг	500 мг
70 – 79	22 – 25	500 мг	500 мг	750 мг
80 – 89	22 – 25	500 мг	750 мг	750 мг
90 – 99	23 – 25	750 мг	750 мг	750 мг
100 – 109	23 – 25	750 мг	750 мг	1000 мг
>110		750 мг	1000 мг	1000 мг

Діти.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів та симптоматичного лікування ПБЦ:

Немає принципових вікових обмежень для застосування урсодезоксихолевої кислоти 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 малоймовірні, 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.

Частота небажаних ефектів оцінюється таким чином:

дуже часто: більше ніж в 1 з 10 лікованих;

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

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

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

дуже рідко / частота невідома: менше ніж в 1 з 10000 лікованих / неможливо оцінити з наявних даних.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія; відзначали нудоту та болі у животі, випадки анорексії, езофагіту, пептичної виразки.

Під час клінічних досліджень часто повідомлялося про пастоподібні випорожнення або діарею протягом лікування урсодезоксихолевою кислотою.

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 може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів.

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

З боку шкіри: випадки свербежу. Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

Метаболічні порушення: випадки підвищення вмісту креатиніну та підвищення вмісту глюкози в крові.

Порушення загального характеру: астенія, біль у грудині та периферичний набряк.

З боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску.

З боку системи кровотворення: випадки лейкопенії.

Реакції гіперчутливості: дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 ºС.

Упаковка.

По 100 таблеток у флаконах.

По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармасайнс Інк./

Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.