

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

URCOSAN® ФОРТЕ
(URSOSAN® FORTE)

Склад:

діюча речовина: урсодеоксихолева кислота;

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

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, оболонка біла 03B28796 (гіпромелоза 6, титану діоксид (Е 171), макрогол 400).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, довгастої форми, з поперечною роздільною рискою з одного боку і поперечною насічкою з іншого боку, довжина 17 мм.

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 урсодеоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеоксихолева 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 урсодеоксихолевої кислоти при

захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

Застосування дітям

Муковісцидоз

Доступна інформація з клінічних звітів, що стосується тривалого застосування урсодеоксихолевої кислоти (протягом періоду до 10 років) при лікуванні дітей з гепатобіліарними порушеннями, пов'язаними з муковісцидозом. Існують дані на користь того, що застосування урсодеоксихолевої 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 урсодеоксихолевої кислоти потрібно розпочати відразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні урсодеоксихолева 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 урсодеоксихолева кислота кумулюється в жовчі. Водночас спостерігається відносне 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 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 урсодеоксихолевої кислоти становить 3,5-5,8 дня.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Для лікування гепатобіліарних порушень при муковісцидозі дітям 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.

Урсодеоксихолеву кислоту не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними препаратами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит (окис алюмінію), оскільки ці препарати зв'язують урсодеоксихолеву 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 до або через 2 години після прийому препарату.

Урсодеоксихолева кислота може посилити поглинання циклоспорину з кишечника. У пацієнтів, які застосовують циклоспорин, лікар повинен перевіряти концентрацію цієї речовини в крові та у разі необхідності коригувати дозу циклоспорину.

В окремих випадках препарат може зменшувати поглинання ципрофлоксацину.

У клінічному дослідженні за участю здорових добровольців одночасне застосування урсодеоксихолевої кислоти (500 мг/добу) та розувастатину (20 мг/добу) призводило до незначного підвищення рівня розувастатину в плазмі крові. Клінічна значимість цієї взаємодії щодо інших статинів невідома. Урсодеоксихолева 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 урсодеоксихолевої 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 урсодеоксихолева 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 лікарські засоби, що знижують холестерин у крові, такі як клофібрат, збільшують секрецію холестерину в печінці і, отже, можуть стимулювати біліарний літіаз, що протидіє урсодеоксихолевій 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 Урсосан® форте 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 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 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 препарат для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть посилювати утворення каменів у жовчному міхурі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування пацієнтів з ПБЦ на пізній стадії

Дуже 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 препарату потрібно знизити до половини таблетки на добу, потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози».

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах не виявили впливу урсодеоксихолевої кислоти на фертильність. Дані про вплив на фертильність людини відсутні.

Дані щодо застосування урсодеоксихолевої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про репродуктивну токсичність на ранніх стадіях вагітності. Препарат 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 Урсосан® форте, 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 у жовчному міхурі. До початку лікування слід виключити можливість вагітності.

За даними декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам, які годують груддю, вміст урсодеоксихолевої кислоти в молоці був дуже 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 препарату.

Пацієнтам з масою тіла менше 47 кг або тим, у кого виникають труднощі при ковтанні таблеток, можна застосовувати урсодеоксихолеву кислоту в іншій лікарській формі.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Приблизно 10 мг урсодеоксихолевої кислоти на 1 кілограм маси тіла на добу (див. таблицю 1)

Таблиця 1

Маса тіла (кг)	Кількість таблеток
до 60	1
61-80	1 ½
81-100	2
більше 100	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 цирозу (ПБЦ)

Добова доза залежить від маси тіла та варіює від 1½ до 3½ таблеток (14 ± 2 мг урсоеоксихолевої кислоти на кілограм маси тіла), див. таблицю 2.

У перші 3 місяці лікування препарат 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)	Урсосан® форте, 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 розжовуваючи, запиваючи рідиною. Препарат необхідно застосовувати регулярно.

Застосування препарату при первинному біліарному цирозі можливе протягом тривалого періоду.

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

Немає принципових вікових обмежень для застосування препарату Урсосан® форте дітям, але дітям з масою тіла менше 47 кг та/або дітям, які мають труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати урсодеоксихолову кислоту в іншій лікарській формі.

Для лікування гепатобіліарних порушень при муковісцидозі

Застосовують дітям віком від 6 до 18 років.

Передозування.

У разі передозування можлива діарея. Інші симптоми передозування мало ймовірні, оскільки поглинання урсодеоксихолової кислоти зменшується при збільшенні дози, 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 та електролітів.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Тривала терапія високими дозами урсодеоксихолової кислоти (28-30 мг/кг/добу) у пацієнтів з

первинним склерозуючим холангітом (застосування за незареєстрованим показанням) було пов'язано з більш високою частотою серйозних побічних реакцій.

Побічні реакції.

Оцінка частоти побічних реакцій базується на таких даних:

дуже часті: більше ніж в 1 з 10 лікованих;

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

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

рідкісні: більше ніж у 1 з 10000 лікованих до 1 з 1000 лікованих;

дуже рідкісні/невідомі: в 1 з 10000 лікованих/неможливо оцінити з наявних даних.

З боку шлунково-кишкового тракту

Під час клінічних досліджень часто повідомляли про пастоподібне випорожнення або діарею протягом лікування урсодеоксихолевою кислотою.

Дуже рідко при лікуванні ПБЦ відзначався сильний абдомінальний біль у правому підребер'ї.

З боку печінки та жовчного міхура

Дуже рідко при лікуванні урсодеоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

Впродовж терапії розвинених стадій ПБЦ дуже рідко спостерігається декомпенсація цирозу печінки, що частково зменшується після припинення лікування.

Реакції гіперчутливості

Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

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 їх 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 застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 3, або 5, або 6, або 9, або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Телчка 377/1, Міхле, Прага 4, 140 00, Чеська Республіка.