

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### УРСОНОСТ

(ursonost)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* ursodeoxycholic acid;

1 капсула містить 150 мг або 300 мг кислоти урсодеоксихолевої;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверда желатинова капсула білого або майже білого кольору, що містить дрібнозернистий порошок білого або майже білого кольору.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби, які застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів.

Код АТХ А05А А02.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кислота урсодеоксихолева (УДХК) являє собою 7 -епімер хенодеоксихолевої кислоти і жовчної кислоти, що фізіологічно наявна в жовчі людини у незначній концентрації порівняно із загальною кількістю жовчних кислот.

УДХК пригнічує печінковий синтез і секрецію холестерину, а також абсорбцію холестерину в кишечнику. Ймовірно, вона чинить слабку інгібуючу дію на синтез і секрецію у жовч ендогенних жовчних кислот і не впливає на виділення фосфоліпідів у

жовч.

При постійному прийомі препарату концентрація УДХК у жовчі досягає максимального значення приблизно через 3 тижні. Незважаючи на нерозчинність у водному середовищі, холестерин може бути солюбілізований щонайменше двома різними способами у присутності дигідроксижовчних кислот. Крім солюбілізуючого холестерину в міцелах, УДХК володіє унікальною дією, що викликає розчинення холестерину у вигляді рідких кристалів у водному середовищі. Таким чином, незважаючи на те, що введення високих доз (наприклад, 15-18 мг/кг/добу) не призводить до концентрації УДХК, що перевищує 60 % від загальної кількості пулу жовчних кислот, збагачена УДХК жовч ефективно розчиняє холестерин. Загальний ефект УДХК полягає у збільшенні концентрації жовчі, при якому відбувається насичення її холестерином.

Різні механізми дії УДХК спрямовані на те, щоб знизити кількість камнеутворюючого холестерину, що виділяється у жовч, а також солюбілізувати його, що сприяє розчиненню холестеринових жовчних каменів.

Після припинення прийому УДХК концентрація жовчної кислоти в жовчі падає експоненціально, знижуючись приблизно до 5 % - 10 % від її нормального рівня приблизно через 1 тиждень.

#### *Фармакокінетика.*

Близько 90 % терапевтичної дози УДХК всмоктується в тонкому кишечнику після перорального прийому. Після абсорбції УДХК через порталну вену надходить у печінку та піддається первинному метаболізму (тобто існує великий ефект першого проходження), де вона кон'югується з гліцином або таурином і потім секретується у печінкові жовчні протоки. УДХК в жовчі концентрується у жовчному міхурі та вивільняється в дванадцятипалу кишку із жовчного міхура через загальні протоки через скорочення жовчного міхура, які є фізіологічною реакцією на їду. У системному кровотоці з'являються лише слідові кількості УДХК, дуже мала кількість її виділяється із сечею. Область терапевтичних ефектів препарату знаходиться в печінці, жовчі і просвіті кишечнику.

Крім кон'югації, УДХК не метаболізується печінкою або слизовою оболонкою кишечнику. Незначна кількість препарату піддається бактеріальній деградації з кожним циклом ентерогепатичної циркуляції. УДХК може бути як окиснена, так і відновлена на 7-вуглеці, що дає відповідно 7-кетолітохолову кислоту (7-КЛХ) або літохолову кислоту (ЛХК). Крім того, має місце бактеріальна каталізуюча декон'югація гліко- та тауроурсодезоксихолевої кислоти в тонкому кишечнику. Вільні УДХК, 7-КЛХ і ЛХК є нерозчинними у водних середовищах, і великі кількості цих сполук виводяться з дистальних відділів кишечнику з фекаліями. Реабсорбована вільна УДХК відновлюється печінкою. 80 % ЛХК, що утворюється в тонкій кишці, виділяються із фекаліями, але 20 %, які всмоктуються, сульфатуються по 3-гідроксильній групі в печінці до відносно нерозчинних кон'югатів літохолілу, які виводяться у жовч і розчиняються у фекаліях. Поглинена 7-КЛХ стереоспецифічно розщеплюється в печінці до хенодіолу.

ЛХК утворюється шляхом 7-дегідроксилування дигідроксижовчних кислот (УДХК і хенодіол) у просвіті кишечнику. Реакція 7-дегідроксилування представляється альфа-специфічною, тобто хенодіол більш ефективно піддається 7-дегідроксилуванню, ніж УДХК, а для еквімолярних доз УДХК і хенодіола рівні ЛХК, присутньої в жовчі, не змінюються. Під час дослідів на тваринах зафіксовано, що накопичення ЛХК призводить до ураження печінки через недостатню

активність сульфатації ЛХК. У людини є здатність сульфатувати ЛХК. У деяких пацієнтів у ході досліджень відмічали пошкодження печінки, однак воно не було пов'язано з терапією УДХК. Це пояснюється тим, що у деяких людей може бути знижена здатність до сульфатування, але це явище не вивчене.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Урсоност призначають пацієнтам із рентгеннегативними, некальцифікованими каменями жовчного міхура <20 мм у найбільшому діаметрі, для яких може бути проведена факультативна холецистектомія, включаючи пацієнтів з високим хірургічним ризиком через системне захворювання, пацієнтів літнього віку, осіб з індивідуальною непереносимістю загальної анестезії або пацієнтів, які відмовляються від операції.
- Урсоност призначають для запобігання утворенню жовчних каменів у пацієнтів з ожирінням, які планують швидко скинути вагу.

#### **Протипоказання.**

- Пацієнти з кальцифікованими холестериновими або рентгенконтрастними каменями.
- Пацієнти з невідкладними показаннями до проведення холецистектомії, включаючи неремітуючий гострий холецистит, холангіт, обструкцію жовчних шляхів, жовчнокам'яний панкреатит, або пацієнти з жовчно-кишковими фістулами.
- Алергія на жовчні кислоти.

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

Секвестранти жовчних кислот, такі як холестирамін і коlestипол, можуть впливати на дію УДХК, зменшуючи її всмоктування. Було показано, що антациди на основі алюмінію адсорбують жовчні кислоти *in vitro*, отже, можуть знижувати всмоктування УДХК. Естрогени, оральні контрацептиви та клофібрат (а також інші препарати, що знижують рівень ліпідів) збільшують секрецію печінкового холестерину та можуть знижувати ефективність УДХК.

Урсоност може посилювати всмоктування циклоспоринів у кишечнику. Тому у пацієнтів, які приймають циклоспорини, необхідно контролювати концентрацію цієї речовини в крові та в разі необхідності змінювати дозу.

В окремих випадках УДХК може знижувати всмоктування ципрофлоксацину.

Спостерігалось зниження максимальної концентрації антагоніста кальцію нітрендипіну в плазмі крові ( $C_{max}$ ) і площі під кривою (AUC) при одночасному його застосуванні з УДХК. При взаємодії з дапсоном відмічалось зменшення терапевтичного ефекту УДХК.

Ці спостереження та результати досліджень *in vitro* засвідчують про потенціал УДХК індукувати ферменти типу цитохрому Р450 3А. Але контрольовані клінічні дослідження виявили, що УДХК не виявляє суттєвого індуктивного ефекту для ферментів типу цитохрому Р450 3А.

Естрогенні гормони і агенти, що знижують концентрацію холестерину в крові, такі як клофібрат, можуть сприяти утворенню жовчних каменів, що має ефект, протилежний ефекту УДХК, які застосовується для розчинення жовчних каменів.

### **Особливості застосування.**

Розчинення каменів жовчного міхура за допомогою Урсоносту вимагає тривалої терапії. Повне розчинення відбувається не у всіх пацієнтів, а рецидив каменів протягом 5 років спостерігається у 50 % пацієнтів, при лікуванні УДХК. Необхідно ретельно дотримуватися умов терапії УДХК, також слід розглянути альтернативні методи лікування. Безпека застосування Урсоносту більше 24 місяців не встановлена.

Можливість контролювати склад жовчі для перевірки зменшення вмісту холестерину в жовчі є важливим елементом сприятливого прогнозу результатів лікування.

Пацієнтам із частими жовчними коліками, інфекціями жовчних шляхів, тяжкими розладами підшлункової залози або пацієнтам із захворюваннями кишечника, які можуть впливати на кишково-печінкову циркуляцію жовчних кислот (еюноїлеальна резекція або стомоз, регіонарний ілеїт), необхідно з обережністю застосовувати лікарський засіб.

Пацієнтам, які застосовують Урсоност для розчинення жовчних каменів, доцільно проводити ультразвукове дослідження або холецистографію кожні 6 місяців для перевірки ефективності препарату. Одним із показників прогресивного лікування може бути спостереження за складом жовчі з метою контролю зменшення вмісту холестерину.

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

Ультразвукове дослідження або холецистографію рекомендовано повторювати кожні 6 місяців у пацієнтів, які застосовують Урсоност для розчинення жовчних каменів.

Протягом перших 3 місяців лікування кожні 4 тижні лікарю необхідно контролювати функції печінки шляхом відбору проб на АСТ, АЛТ та ГГТ та кожні 3 місяці при подальшому лікуванні. Контрольні дослідження дають можливість визначити, чи відповідає організм пацієнта на лікування первинного біліарного цирозу, також такий моніторинг дає можливість раннього виявлення потенціальних погіршень гепатичних функцій.

### **Розчинення холестеринових жовчних каменів.**

Для правильної оцінки терапевтичного ефекту та для своєчасного виявлення кальцифікованих

жовчних каменів, їх розмірів і стану необхідно проводити візуалізацію жовчного міхура (оральну холецистографію): загальне зображення та оклюзії в положеннях пацієнта стоячи, лежачи на спині (ультразвукове дослідження) через 6-10 місяців після початку лікування, беручи до уваги розмір каменів.

Недоцільно застосовувати УДХК, якщо жовчний міхур не можна візуалізувати рентгеном при кальцифікованих жовчних каменях, порушеннях скорочень жовчного міхура або при частих жовчних коліках.

*Застосування у людей літнього віку.*

У клінічних дослідженнях близько 4 % пацієнтів становили люди віком від 65 років (приблизно 3 % були старше 75 років). Жодних вікових відмінностей у показниках безпеки та ефективності виявлено не було. Інші зареєстровані клінічні дослідження не виявили відмінностей у пацієнтів літнього віку і пацієнтів молодшого віку. Однак не можна виключати невеликі відмінності в ефективності і більшій чутливості деяких людей похилого віку, які приймають Урсоност. Тому рекомендується індивідуальний підбір дозування для пацієнтів даної вікової категорії.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Немає достатніх даних щодо застосування лікарського засобу під час вагітності, особливо у I триместрі. Дослідження на тваринах свідчать про тератогенний ефект на ранніх стадіях вагітності.

Не слід застосовувати УДХК у період вагітності, якщо у цьому немає особливої необхідності. Жінкам репродуктивного віку можна застосовувати Урсоност, тільки якщо вони користуються випробуваними засобами контрацепції. Рекомендуються негормональні контрацептиви або пероральні засоби контрацепції з низьким вмістом естрогенів. Якщо пацієнти приймають УДХК як засіб для розчинення жовчних каменів, слід використовувати лише ефективні негормональні контрацептиви, оскільки гормональні засоби контрацепції можуть сприяти утворенню жовчних каменів. Перед початком лікування необхідно виключити вірогідність вагітності.

Немає відомостей про проникнення Урсоносту в грудне молоко. Тому не слід застосовувати лікарський засіб у період годування груддю. Якщо лікування УДХК обов'язкове, то грудне вигодовування необхідно припинити.

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

Не спостерігалось впливу на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Застосовувати УДХК слід під наглядом лікаря.

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Необхідно дотримуватися регулярності прийому.

Для пацієнтів, маса тіла яких менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні капсул, рекомендовано застосовувати препарат у іншій лікарській формі (наприклад, суспензія).

#### *Розчинення жовчних каменів.*

Рекомендована доза для лікування ЛЗ Урсоност для рентгенконтрастних каменів жовчного міхура становить 8-10 мг/кг/добу в 2 або 3 прийоми.

Контрольне ультразвукове дослідження жовчного міхура необхідно проводити кожні 6 місяців протягом першого року терапії препаратом. Якщо жовчні камені розчиняються, застосування препарату слід продовжувати і проводити ультразвукове дослідження кожні 1-3 місяці. У більшості пацієнтів, у яких у кінцевому результаті спостерігали повне розчинення каменів, часткове або повне розчинення каменів спостерігалось при першій оцінці лікування. Якщо часткове розчинення каменів не спостерігається після 12 місяців терапії препаратом Урсоност, ймовірність успіху значно знижується.

#### *Профілактика каменеутворення.*

Рекомендована доза препарату для профілактики жовчних каменів у пацієнтів, які планують швидке зниження ваги, становить 600 мг/добу (по 300 мг 2 рази на добу).

#### *Діти.*

Немає достатнього досвіду застосування препарату у дітей.

### **Передозування.**

При передозуванні можлива діарея. Інші симптоми передозування малоімовірні, оскільки поглинання УДХК зменшується при збільшенні дози, тому більшість її кількості екскретується з фекаліями.

У разі появи діареї дозу потрібно зменшити, а якщо діарея постійна – терапію припинити.

У специфічних заходах потреби немає. Лікування діареї – симптоматичне, спрямоване на відновлення балансу рідини та електролітів.

Відомі випадки передозування УДХК при застосуванні препарату у дозі до 4 г на добу, але така доза не мала значущих наслідків.

Якщо випадково була прийнята велика доза УДХК, рекомендується вжити звичайних заходів, як при інтоксикаціях, або призначити холестирамін для зв'язування жовчних кислот.

#### 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.***

Під час проведення досліджень, характер і частота побічних реакцій були однаковими у всіх групах. Нижче наведені побічні реакції та стани, які зустрічаються найчастіше:

*Загальні розлади:*

грипоподібні симптоми, алергія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

біль у животі, диспепсія, закріп, діарея, нудота, блювання, холецистит.

*З боку дихальної системи:*

бронхіт, кашель, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів.

*З боку опорно-рухового апарату:*

артралгія, артрит, біль у спині.

*З боку нервової системи:*

запаморочення, головний біль.

*З боку шкіри та придатків:*

Випадіння волосся.

*З боку сечостатевої системи:*

інфекції сечовивідних шляхів.

*Реакції підвищеної чутливості:*

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

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.*** 5 років.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 капсул у блістері; по 2 або по 5 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Маріфарм», Словенія

Marifarm d.o.o., Slovenia

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед

Evertogen Life Sciences Limited

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

вул. Мінарікова, 8, Марібор, 2000, Словенія.

8, Minarikova street, Maribor, 2000, Slovenia

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India