# ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

**УРСОФАЛЬК**

**(URSOFALK®)**

***Склад:***

*діюча речовина:* урсодезоксихолева кислота;

1 капсула містить 250 мг урсодезоксихолевої кислоти;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), желатин, вода очищена, натрію лаурилсульфат.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі непрозорі тверді желатинові капсули розміром «0», що містять білий спресований порошок або гранули.

**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 знижаючи секрецію холестерину до 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 введенні 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 і основного порушення або стану печінки більш гідрофільна урсодезоксихолева 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 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 хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(-их) каменя(-нів).

Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови 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 проток.

Непрохідність жовчних проток (закупорка загальної жовчної протоки або протоки  міхура).

Часті епізоди печінкових колік.

Рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура.

Порушення скоротності жовчного міхура.

Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів.

***Взаємодія з іншими лікарським засобами та інші види взаємодій.***

Капсули Урсофальку 250 мг не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними препаратами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит, оскільки ці препарати зв’язують урсодезоксихолеву кислоту у 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 капсул Урсофальку 250 мг.

Капсули Урсофальку 250 мг можуть посилити поглинання циклоспорину з кишечнику. У пацієнтів, які приймають циклоспорин, лікар має перевіряти концентрацію цієї речовини в крові і у разі необхідності коригувати дозу циклоспорину.

В окремих випадках капсули Урсофальку 250 мг можуть зменшувати поглинання ципрофлоксацину.

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

Доведено, що урсодезоксихолева кислота зменшує пікову плазмову концентрацію ($C_{max}$) і площу під кривою (AUC) антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців. Рекомендується ретельне спостереження за результатом спільного застосування ніфедипіну і урсодезоксихолевої кислоти. Може бути потрібне підвищення дози 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 Р450 3А. Але в добре спланованому дослідженні взаємодії 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 підсилювати секрецію холестерину печінкою і, таким чином, сприяти каменеутворенню в жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для урсодезоксихолевої кислоти, використовуваної для їх розчинення.

***Особливості застосування.***

Прийом препарату Урсофальк 250 мг в капсулах 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 – один раз на три 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 в положенні пацієнта стоячи і лежачи на спині (під ультразвуковим контролем) через 6–10 місяців після початку лікування.

Урсофальк 250 мг в капсулах не слід застосовувати, якщо жовчний міхур неможливо візуалізувати на рентгенівських знімках або в разі кальцифікації каменів, порушенні скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коліках.

Жінки, що приймають Урсофальк 250 мг в капсулах для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть підвищувати утворення каменів у жовчному міхурі.

Лікування пацієнтів з ПБЦ на пізній стадії

Вкрай рідко повідомлялося 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 Урсофальку 250 мг в капсулах потрібно знизити до однієї капсули Урсофальку 250 мг 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, слід відмінити лікування.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

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

Дані щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності. Урсофальк 250 мг в капсулах 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 отримують Урсофальк 250 мг в капсулах 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 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 користуватись іншими механізмами не спостерігалось.

***Спосіб застосування та дози.***

Для пацієнтів, маса тіла яких менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні капсул Урсофальку, доступна інша лікарська форма Урсофальку − суспензія.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Приблизно 10 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла (див. табл.1)

Таблиця 1

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

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи водою, 1 раз на добу увечері перед сном.

Капсули 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 лікування біліарного рефлюкс-гастриту

1 капсула Урсофальку 250 мг один раз на день з деякою кількістю рідини увечері перед сном.

Зазвичай для лікування гастриту з рефлюксом жовчі капсули Урсофальку 250 мг приймають 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 3 до 7 капсул (14 ± 2 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла).

У перші 3 місяці лікування капсули Урсофальку 250 мг потрібно приймати протягом дня, розподіливши добову дозу на 3 прийоми. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на добу увечері.

Таблиця 2

| Маса тіла (кг) | Добова доза (мг/кг маси тіла) | Капсули | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 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 |

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

Застосування капсул Урсофальку 250 мг 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 капсулу Урсофальку 250 мг на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 1 капсулу) до досягнення призначеного режиму дозування.

*Застосування дітям*

Для дітей з муковісцидозом віком від 6 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.

Таблиця 3

| Маса тіла (кг) | Добова доза (мг/кг) | Урсофальк, капсули, 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 Урсофальку дітям, але якщо дитина важить менше ніж 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати Урсофальк у вигляді суспензії.

*Для лікування гепатобіліарних розладів 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 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 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) була пов'язана з більш високою частотою серйозних небажаних явищ.

***Побічні реакції.***

Оцінка частоти побічних реакцій базується на таких даних:

Дуже часто: ≥1/10.

Часто: ≥1/100 і <1/10.

Нечасто: ≥1/10 00 і <1/100.

Рідко: ≥1/10 000 і  <1/1 000.

Дуже рідко: <1/10 000, включаючи окремі випадки.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту*

У клінічних дослідженнях були частими повідомлення про пастоподібні випорожнення або діарею протягом лікування урсодезоксихолевою кислотою.

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

*Порушення з боку печінки та жовчного міхура*

Дуже рідко при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

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

*Реакції гіперчутливості*

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

***Термін придатності.*** 5 років.

Препарат не можна застосовувати  після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

**Упаковка.**  По 10 капсул у блістері; по 1 блістеру в коробці з картону.

По 25 капсул у блістері; по 2 або 4 блістери в коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Др. Фальк Фарма ГмбХ/Dr. Falk Pharma GmbH.

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

Ляйненвеберштрассе 5, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина/Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany.