

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

пмс-URCODIOL
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, магію 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. Препарати жовчних кислот. Кислота урсодезоксихолева.

Код АТХ А05А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Урсодіол – це природний мінорний компонент жовчних кислот. Пероральне застосування Урсодіолу призводить до дозозалежного збільшення вмісту цієї фракції у складі жовчних кислот.

При застосуванні Урсодіолу у хворих із первинним біліарним цирозом печінки відзначається зниження вмісту холестерину, що зумовлено поліпшенням холестази і змінами метаболізму холестерину. Загальним для процесів можуть бути зміни складу ендогенних жовчних кислот при прийомі препарату.

Фармакокінетика.

На частку Урсодіолу припадає до 5 % від сумарного складу жовчних кислот. При пероральному застосуванні велика частина Урсодіолу поглинається шляхом пасивної дифузії, таке поглинання неповне. Після поглинання Урсодіол екстрагується у печінці приблизно на 50 % при відсутності патології печінки. Чим більшою мірою виражені захворювання печінки, тим менше зазначений показник. У печінці Урсодіол кон'югує з гліцином або таурином, а потім секретується з жовчю. Кон'югати Урсодіолу всмоктуються у тонкій кишці за рахунок пасивних і активних механізмів. Кон'югати можуть розщеплюватися у клубовій кишці під дією ферментів. Вільний Урсодіол, що утворюється, знову може поглинатися та кон'югувати у печінці. Незасвоєний Урсодіол проходить до ободової кишки, де він здебільшого піддається 7-дегідроксилюванню до літохролевої кислоти. Частина Урсодіолу епімеризується до хенодіолу через 7-оксопроміжний продукт. Хенодіол також зазнає 7-дегідроксилювання з утворенням літохролевої кислоти. Ці метаболіти погано розчинні і виводяться з калом. Невелика кількість літохролевої кислоти піддається повторному усмоктуванню і кон'югації у печінці з гліцином або таурином і сульфатуванню у положенні 3. Сульфатовані похідні літохролевої кислоти і її кон'югати виводяться з жовчю, а потім з калом виводяться з організму.

При хронічному застосуванні у тварин літохролева кислота спричиняє холестатичне ураження печінки, що може приводити до загибелі тварин, у яких відсутній процес утворення сульфатних кон'югатів. Урсодіол піддається 7-дегідроксилюванню повільніше, ніж хенодіол. При порівнянні еквімолярних кількостей Урсодіолу і хенодіолу рівноважний рівень літохролевої кислоти у суміші жовчних кислот нижчий при застосуванні Урсодіолу. У людини і приматів літохролева кислота може сульфатувати. Хоча при

застосуванні Урсодіолу 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 Урсодіолу.

У здорових людей приблизно на 70 % некон'югований Урсодіол зв'язується з білками плазми крові. Відомості про ступінь зв'язування кон'югованого Урсодіолу з білками плазми крові відсутні. Об'єм розподілу для Урсодіолу не встановлений, однак, як очікують, він невеликий, враховуючи те, що цей препарат зосереджується головним чином у жовчі і тонкій кишці. Урсодіол виводиться в основному з калом. При застосуванні Урсодіолу підвищується рівень виведення його із сечею, хоча ця величина залишається незначною (менше 1 %) за винятком випадків тяжких холестатичних уражень печінки. При хронічному прийомі Урсодіолу він стає основним компонентом жовчних кислот, при дозі 13-15 мг/кг /день на його частку у сумарному складі жовчних кислот припадає до 30-50 %.

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.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до урсодезоксихолевої кислоти або до інших інгредієнтів препарату.

Некомпенсований цироз печінки.

Непрохідність жовчних протоків, гостре запалення жовчного міхура або жовчовивідних шляхів.

Не призначати препарат хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями, порушеною скоротливістю жовчного міхура або таким, що мають часті жовчні коліки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Секвестранти жовчних кислот, такі як холестирамін та коlestипол, можуть перешкоджати дії Урсодіолу за рахунок зниження рівня поглинання останнього.

Антацидні препарати, що містять сполучення алюмінію та смектит, можуть перешкоджати дії Урсодіолу також за рахунок зниження рівня поглинання останнього.

Урсодіол може посилити поглинання циклоспорину з кишечника. Отже, у хворих, які отримують циклоспорин, необхідно перевірити концентрацію циклоспорину в крові і скоректувати дозу циклоспорину у разі необхідності.

В окремих випадках Урсодіол може знижувати всмоктування ципрофлоксацину.

Урсодезоксихолева кислота знижує максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) і площу під кривою (AUC) кальцієвого антагоніста нітрендипіну. Виходячи з цього, а також із єдиного повідомлення про взаємодію з речовиною дапсоном (зменшення терапевтичного ефекту) і з досліджень *in vitro*, можна припустити, що урсодезоксихолева кислота індукуює активність цитохрому P450 3A4, що метаболізує препарат.

Отже, при одночасному застосуванні засобів, які метаболізуються з участю цього ферменту, необхідно дотримуватись обережності і мати на увазі, що може виникнути потреба у корекції дози.

Особливості застосування.

При наявності варикозної кровотечі, печінкової енцефалопатії, асцити, 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 Урсодіолу.

Моніторинг і дані лабораторних досліджень.

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

Протягом перших 3 місяців терапії лікар має проводити моніторинг параметрів функції печінки АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) та γ -GT кожні 4 тижні, у подальшому – кожні 3 місяці.

При застосуванні для розчинення холестеринових жовчних каменів:

для оцінки терапевтичного ефекту та для своєчасного виявлення кальцифікації жовчних каменів, залежно від розміру каменя необхідно візуалізувати (за допомогою оральної холецистографії) загальний вигляд та вигляд закупорки жовчного міхура у положеннях стоячи та лежачи на спині (ультразвуковий контроль) через 6-10 місяців після початку лікування.

Якщо жовчний міхур не може бути візуалізований на рентгенівських знімках або у випадках кальцифікації каменів, порушення скоротливості жовчного міхура або частих жовчних кольок препарати урсодезоксихолевої кислоти приймати не можна.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Достатніх даних про застосування урсодезоксихолевої кислоти, зокрема у I триместрі вагітності, немає.

Урсодезоксиколову кислоту не можна вживати протягом вагітності, якщо це не є вкрай необхідним.

Рішення про це може прийняти тільки лікар.

Жінкам репродуктивного віку можна призначати лікування тільки за умов надійної контрацепції. Перед початком лікування можливість вагітності слід виключити.

Чи проникає урсодезоксиколова кислота у грудне молоко, невідомо. Отже, препарат не можна застосовувати у період годування груддю. У разі необхідності застосування урсодезоксихолевої кислоти годування груддю необхідно припинити.

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

Впливу на здатність керувати транспортними засобами або під час роботи з іншими механізмами не спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

пмс-Урсодіол застосовувати перорально.

Вікових обмежень щодо застосування препарату немає. Для пацієнтів, які мають вагу менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні таблеток, слід застосовувати урсодезоксиколову кислоту у формі суспензії.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

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

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 місяців. 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. Додатковими дослідженнями потрібно перевіряти, чи з часом не відбулася кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування слід припинити.

Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі

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

Зазвичай для лікування гастриту з рефлюксом жовчі препарат 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 (142 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			у подальшому
		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.

Діти.

Немає принципових вікових обмежень для застосування Урсодіолу дітям, але капсули слід застосовувати дітям з масою тіла менше 47 кг. Якщо дитина важить менше 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати урсодезоксихолеву кислоту у вигляді суспензії.

Передозування.

При передозуванні може спостерігатися діарея. Узагалі передозування є малоймовірним, оскільки поглинання урсодезоксихолевої кислоти знижується при підвищенні дози і вона здебільшого екскретується з калом.

Якщо діарея має місце, дозу потрібно зменшити, а якщо діарея продовжується, необхідно припинити застосування Урсодіолу. Наслідки діареї потрібно лікувати симптоматично зі збереженням балансу рідини і електролітів.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія; відзначали нудоту та болі у животі, випадки анорексії, езофагіту, дептичної виразки; діарея, пастоподібне випорожнення, сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї.

З боку печінки та жовчного міхура: при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів.

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

З боку шкіри: випадки свербіжу та висипання на шкірі

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.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 50 або 100 таблеток у флаконах.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. Фармасайнс Інк./

PharmascienceInc.

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

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