ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
02.10.2015 № 649
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3746/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

УРСОФАЛЬК
(URSOFALK®)

Склад:
діюча речовина: урсодезоксихолева кислота;
5 мл суспензії (один мірний стаканчик) містять урсодезоксихолевої кислоти 250 мг;
допоміжні речовини: кислота бензойна (Е 210), авіцель RC-591, натрію хлорид, натрію цитрат, кислота лимонна безводна, гліцерин, пропіленгліколь, ксиліт, натрію цикламат, ароматизатор лимонний, вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія оральна.
Основні фізико-хімічні властивості: біла гомогенна суспензія з дрібними повітряними бульбашками і лимонним запахом.

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 захворювань печінки, ліпотропні речовини.
Код АТХ А05В.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинамика.
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 холестатичних захворюваннях 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, 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 поглинається у порожній та верхній клубовій кишках шляхом пасивного транспорту, а в термінальній клубовій кишці – шляхом активного транспорту. Швидкість поглинання зазвичай становить 60-80 %. Після поглинання 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 викликає 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 і, нарешті, з калом.

Біологічний період напіврозпаду урсодезоксихолевої кислоти становить 3,5-5,8 доби.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм в діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(-их) каменя(-нів).

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 1 місяця до 18 років.

Протипоказання.

Гіперчутливість до жовчних кислот або будь-якої з допоміжних речовин, що входить до складу препарату.

Гострий холецистит або гострий холангіт.

Обтурація жовчовивідних шляхів (блокада загальної жовчовивідної протоки або протоки міхура).

Часті напади жовчної (печінкової) коліки.

Наявність рентгеноконтрастних кальцифікованих жовчних каменів.

Порушена скоротливість жовчного міхура.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Урсофальк, суспензію оральну, (250 мг/5 мл) не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидами, які містять алюмінію гідроксид або смектит (оксид алюмінію), так як ці препарати зв'язують урсодезоксихолеву кислоту в кишечнику і, таким чином, перешкоджають її абсорбції і знижують ефективність. Якщо застосування препарату, що містить одну з цих речовин, є необхідним, то його потрібно приймати не менше ніж за 2 години до або через 2 години після прийому Урсофальку, суспензії оральної, 250 мг/5 мл.

Урсофальк, суспензія, може впливати на всмоктування циклоспорину з кишечнику. У зв'язку з цим у пацієнтів, що приймають циклоспорин, слід перевірити концентрацію цієї речовини в крові і при необхідності відкоригувати дозу.
В окремих випадках Урсофальк, суспензія оральна, 250 мг/5 мл може знижувати всмоктування 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, не встановлена.
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 P450 3A. Але в добре спланованому дослідженні взаємодії з будесонідом, що є доведеним субстратом цитохрому P450 3A, подібного ефекту не спостерігалося.
Естрогенні гормони, а також препарати для зменшення концентрації холестерину в крові можуть підсилювати секрецію холестерину печінкою і, таким чином, сприяти каменеутворенню в жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для урсодезоксихолевої кислоти, використаної для їх розчинення.

Особливості застосування.
Суспензію Урсофальку слід приймати під наглядом лікаря.
Протягом перших трьох місяців лікування необхідно перевіряти параметри функції печінки АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) і γ-GT через кожні 4 тижні, а потім – через кожні 3 місяці. Також 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.
<u>Застосування для розчинення холестеринових жовчних каменів</u>
Щоб оцінити ефективність лікування і виявити завчасно будь-яку кальцифікацію жовчних каменів, залежно від розміру каменя необхідно проводити дослідження загального вигляду жовчного міхура (оральна холецистографія) і можливої непрохідності у положенні пацієнта стоячи і лежачи на спині (ультразвуковий контроль) через 6-10 місяців від початку лікування.
Не рекомендується застосовувати Урсофальк, суспензію оральну, 250 мг/5 мл, якщо жовчний міхур не візуалізується на рентгенівських знімках або у разі кальцифікації каменів, порушенні скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коліках.
Жінки, що приймають Урсофальк, суспензію оральну, 250 мг/5 мл для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть підвищувати утворення каменів у жовчному міхурі.
<u>Лікування пацієнтів з ПБЦ на пізній стадії</u>
Вкрай рідко відмічались випадки декомпенсації цирозу печінки, яка частково може регресувати після припинення терапії.
У пацієнтів з ПБЦ вкрай рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад, може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу Урсофальку, суспензії оральної, 250 мг/5 мл потрібно знизити до одного стаканчика Урсофальку, суспензії оральної, 250 мг/5 мл на добу; потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози».

У разі появи діареї рекомендується зменшити дозу препарату, а в разі стійкої діареї лікування необхідно відмінити.
Один мірний стаканчик (еквівалентно 5 мл) Урсофальку, суспензії оральної, 250 мг/5 мл містить 0,50 ммоль (11,39 мг) натрію. Пацієнтам, контролюючим споживання натрію (низьконатрієва дієта), слід враховувати цей факт.

Застосування у період вагітності та годування груддю.
Дослідження на тваринах 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, суспензію оральну, 250 мг/5 мл не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли це є вкрай необхідним. 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, суспензію оральну, 250 мг/5 мл 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.
Відкриття пляшки з кришкою, оснащеною захисним механізмом від відкривання дітьми
Для відкриття пляшки, міцно притисніть кришку донизу та прокрутить вліво.
При різних показаннях рекомендуються нижчезазначені добові дози.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів
Приблизно 10 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла на добу (див. табл.1)

Таблиця 1

Маса тіла	Мірний стаканчик*	Еквівалент у мл
Від 5 до 7 кг	¼	1,25
Від 8 до 12 кг	½	2,50
Від 13 до 18 кг	¾ (= ¼ + ½)	3,75
Від 19 до 25 кг	1	5,00
Від 26 до 35 кг	1 ½	7,50
Від 36 до 50 кг	2	10,00
Від 51 до 65 кг	2 ½	12,50
Від 66 до 80 кг	3	15,00
Від 81 до 100 кг	4	20,00
Понад 100 кг	5	25,00

* 1 мірний стаканчик (= 5 мл суспензії) містить 250 мг урсодезоксихолевої кислоти.

Суспензію Урсофальку потрібно приймати увечері, перед сном. Суспензію слід 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. За допомогою додаткових досліджень потрібно перевіряти, чи з часом не відбулася кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування необхідно припинити.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ)
Добова доза залежить від маси тіла та становить приблизно 14 ± 2 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла.
У перші 3 місяці лікування суспензію Урсофальку потрібно приймати упродовж дня, розподіливши добову дозу на декілька прийомів. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на день, увечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг маси тіла)	Мірний стаканчик* суспензії Урсофальку, 250 мг/5 мл			
		перші 3 місяці			у подальшому
		ранок	день	вечір	вечір (1 раз на день)
8-11	12-16	---	¼	¼	½
12-15	12-16	¼	¼	¼	¾
16-19	13-16	½	---	½	1
20-23	13-15	¼	½	½	1 ¼
24-27	13-16	½	½	½	1 ½
28-31	14-16	¼	½	1	1 ¾
32-39	12-16	½	½	1	2
40-47	13-16	½	1	1	2 ½
48-62	12-16	1	1	1	3
63-80	12-16	1	1	2	4
81-95	13-16	1	2	2	5
96-115	14-16	2	2	2	6
Більше 115		2	2	3	7

* 1 мірний стаканчик (= 5 мл суспензії) містить 250 мг урсодезоксихолевої кислоти.

Суспензію Урсофальку потрібно приймати відповідно до наведеного у табл.2 режиму дозування. Необхідно дотримуватись регулярності прийому.
Використання суспензії Урсофальку при первинному біліарному цирозі може бути необмеженим у часі.
У пацієнтів із первинним біліарним цирозом рідко на початку лікування можливе погіршення клінічних симптомів, наприклад, може посилитись свербіж. У такому разі терапію слід продовжувати, приймаючи спочатку зменшену добову дозу суспензії Урсофальку, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу) до досягнення показаного режиму дозування.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі
Для дітей з муковісцидозом віком від 1 місяця 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.

Діти масою тіла менше 10 кг уражаються дуже рідко. В таких випадках для введення суспензії для внутрішнього застосування рекомендується використовувати одноразові шприци, що знаходяться у вільному продажу.

Разові дози для дітей з масою тіла до 10 кг потрібно набирати шприцом з мірного стаканчика, що йде в комплекті, до об'єму 1,25 мл. Для цього використовується шприц для одноразового застосування об'ємом 2 мл з градацією 0,1 мл. Зверніть увагу, що одноразові шприци не включені в пакет, проте вільно продаються в аптеках.

Для того щоб ввести необхідну дозу за допомогою шприца:

1. Перед тим як відкрити скляну пляшку, її необхідно струсити.
2. Далі необхідно налити невелику кількість суспензії в мірний стаканчик.
3. Набрати в шприц трохи більше суспензії, ніж потрібно.
4. Натиснути пальцем на поршень шприца, щоб видалити бульбашки повітря з набраної суспензії.
5. Перевірити об'єм суспензії у шприці, при необхідності відрегулювати.
6. Обережно ввести вміст шприца безпосередньо в рот дитині.

Не можна набирати шприц безпосередньо з пляшки. Не можна виливати невикористану суспензію з мірного стаканчика або шприца назад в пляшку.

Таблиця 3

Режим дозування для дітей з масою тіла менше 10 кг: 20 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг/добу (пристрій для вимірювання об'єму - одноразовий шприц)

Маса тіла (кг)	Урсофальк, суспензія оральна, 250 мг/5 мл	
	Ранок	Вечір
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Таблиця 4

Режим дозування для дітей з масою тіла більше 10 кг: 20-25 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг/добу (пристрій для вимірювання об'єму - мірний стаканчик)

Маса тіла (кг)	Добова доза урсодезоксихолевої кислоти (мг/кг маси тіла)	*Мірний стаканчик суспензії Урсофальк 250мг/5 мл	
		Ранок	Вечір
11 – 12	21-23	½	½
13 – 15	21-24	½	¾
16 – 18	21-23	¾	¾
19 – 21	21-23	¾	1

22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	1¼
27 – 29	22-23	1¼	1¼
30 – 32	21-23	1¼	1½
33 – 35	21-23	1½	1½
36 – 38	21-23	1½	1¾
39 – 41	21-22	1¾	1¾
42 – 47	20-22	1¾	2
48 – 56	20-23	2¼	2¼
57 – 68	20-24	2¾	2¾
69 – 81	20-24	3¼	3¼
82 – 100	20-24	4	4
>100		4½	4½

Таблиця 4

* Перевідна таблиця

	Суспензія оральна	Урсодезоксихолева кислота
1 флакон	≙ 5 мл	≙ 250 мг
¾ флакон	≙ 3,75 мл	≙ 187,5 мг
½ флакон	≙ 2,5 мл	≙ 125 мг
¼ флакон	≙ 1,25 мл	≙ 62,5 мг

Діти.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів та симптоматичного лікування ПБЦ:
Вікових обмежень для застосування цього лікарського засобу немає. Дозування згідно з розділом «Спосіб застосування та дози».
Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі:
Застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

При передозуванні можлива діарея. Передозування є малоймовірним, оскільки поглинання урсодезоксихолевої кислоти знижується при підвищенні дози і більшість її кількості екскретується з калом.
У разі діареї дозу потрібно зменшити; якщо діарея продовжується, необхідно припинити терапію.
Ніяких специфічних контрзаходів вживати не потрібно; наслідки діареї слід лікувати симптоматично, зі збереженням 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.

Оцінка частоти несприятливих явищ 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.

Побічні ефекти з боку шлунково-травного тракту
Були частими повідомлення про рідке випорожнення або діарею під час терапії урсодезоксихолевою кислотою.
Дуже рідко при лікуванні первинного біліарного цирозу відзначався виражений біль у правій верхній частині черевної порожнини.

Порушення з боку печінки та жовчного міхура
При лікуванні урсодезоксихолевою кислотою дуже рідко можлива кальцифікація жовчних каменів.
При терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігалася декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування.

Реакції гіперчутливості
Дуже рідко можливі висипання (кропив'янка).

Термін придатності. 4 роки.
Термін придатності після відкриття пляшки становить 4 місяці.
Лікарській засіб не можна використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Упаковка. Суспензія оральна (250 мг/5 мл) по 250 мл у скляній пляшці № 1 разом з мірним стаканчиком № 1 у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
Др. Фальк Фарма ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Ляйненвеберштрассе 5,
Д-79108 Фрайбург, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє та достовірно відомими даними щодо застосування лікарського засобу

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє та достовірно відомими даними щодо застосування лікарського засобу