

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата

Урсофальк**Регистрационный номер:** № П N014714/02 от 05.03.2009**Торговое наименование:** Урсофальк**Международное непатентованное наименование:** Урсодезоксихолевая кислота**Лекарственная форма:** суспензия для приема внутрь**Состав**

5 мл суспензии (1 мерный стаканчик) содержит:

Действующее вещество: урсодезоксихолевая кислота 250 мг

Вспомогательные вещества: бензойная кислота, вода очищенная, ксилитол, глицерол, целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия (89:11) (Авицел РС-591), пропиленгликоль, натрия цитрат, натрия цикламат, лимонная кислота, натрия хлорид, ароматизатор лимонный (Givaudan PHL-134488).

Описание

Однородная суспензия белого цвета, содержащая мелкие пузырьки воздуха, с ароматом лимона.

Фармакотерапевтическая группа

Гепатопротекторное средство

Код АТХ: А05АА02**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Небольшое количество УДХК содержится в желчи.

После приема внутрь УДХК снижает насыщение холестерина желчи, ингибируя абсорбцию холестерина в кишечнике и снижая его секрецию в желчь. Предположительно в результате диспергирования холестерина и образования жидких кристаллов происходит постепенное растворение холестериновых камней в желчном пузыре.

Согласно современным представлениям считается, что действие УДХК при заболеваниях печени и холестатических заболеваниях связано с относительным обменом липофильных, подобных детергентам, токсичных желчных кислот на гидрофильные, цитопротекторные, нетоксичные УДХК, что приводит к улучшению секреторной функции гепатоцитов и к иммунорегуляторным процессам.

Педиатрическая популяция

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

Согласно данным клинических отчетов, имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения урсодезоксихолевой кислотой педиатрических больных, страдающих гепатобилиарной болезнью, связанной с муковисцидозом (CFAND). Имеются данные о том, что терапия урсодезоксихолевой кислотой способна снижать пролиферацию желчных протоков, замедлять развитие повреждений, выявляемых при гистологическом исследовании, и даже способствовать обратному развитию изменений гепатобилиарной системы в случае, если терапия начинается на ранних стадиях CFAND. В целях оптимизации эффективности лечения терапию урсодезоксихолевой кислотой следует начинать как можно раньше после установления диагноза CFAND.

Фармакокинетика

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота быстро всасывается в тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки путем пассивной диффузии, а в дистальном отделе подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Всасывается приблизительно 60-80 % принятого объема. После всасывания урсодезоксихолевая кислота почти полностью конъюгирует в печени с глицином и таурином и выводится с желчью. При первом прохождении через печень метаболизируется до 60 %.

В зависимости от суточной дозы, типа заболевания и состояния печени, в желчи накапливается большее или меньшее количество урсодезоксихолевой кислоты. В то же время наблюдается относительное снижение содержания других, более липофильных желчных кислот.

Под действием кишечных бактерий урсодезоксихолевая кислота частично распадается с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислоты. Литохолевая кислота гепатотоксична; у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. В организме человека она всасывается лишь в небольших количествах. В процессе метаболизма происходит ее сульфатирование в печени, за счет чего она обезвреживается еще до того, как происходит ее экскреция в желчь, и выводится из организма с калом. Период полураспада урсодезоксихолевой кислоты составляет от 3,5 до 5,8 дня.

Показания к применению

- Растворение холестериновых камней желчного пузыря размером не более 15 мм в диаметре при нормальной сократительной способности желчного пузыря;
- Лечение билиарного рефлюкс-гастрита;

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации;
- Первичный склерозирующий холангит;
- Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у детей с 1 месяца или старше и взрослых;
- Неалкогольный стеатогепатит.

Противопоказания

Рентгеноконтрастные (кальцифицированные) камни в желчном пузыре; нарушение сократительной способности желчного пузыря, закупорка желчных путей (закупорка общего желчного протока или пузырного протока), частые эпизоды желчной колики; острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков; цирроз печени в стадии декомпенсации; повышенная чувствительность к компонентам препарата или другим желчным кислотам.

Дети

Неудачно выполненная портоэнтеростомия или случаи отсутствия восстановления нормального потока желчи у детей с атрезией желчевыводящих путей.

С осторожностью

Детский возраст до 4 недель (см. раздел «Особые указания»); Пациенты, которым необходимо соблюдать диету с пониженным содержанием натрия (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания, влияние на фертильность

По данным исследований на животных урсодезоксихолевая кислота не оказывает влияния на фертильность. Данные о влиянии лечения урсодезоксихолевой кислотой на фертильность у человека отсутствуют.

Данные об использовании урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин носят ограниченный характер или отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности на ранней стадии беременности. Во время беременности Урсофальк использоваться не должен, за исключением случаев, когда это явно необходимо. Применение препарата женщинами, обладающими детородным потенциалом, возможно только, если они используют надежные методы контрацепции. Рекомендуется использовать негормональные контрацептивы или пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогена. Однако пациентам, принимающим Урсофальк для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать эффективные негормональные контрацептивы, так как гормональные пероральные контрацептивы могут повышать образование желчных камней. Возможность беременности должна быть исключена до начала лечения.

Согласно данным нескольких документально подтвержденных случаев, уровень урсодезоксихолевой кислоты в грудном молоке у женщин очень низок и, поэтому

возникновение побочных реакций у детей при грудном вскармливании не ожидается.

Способ применения и дозы

Растворение холестериновых желчных камней

Рекомендуемая доза составляет 10 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует:

Масса тела	Мерный стаканчик	Соответствует (мл)
5 - 7 кг	¼	1,25
8 - 12 кг	½	2,50
13 - 18 кг	¾	3,75
19 - 25 кг	1	5,00
26 - 35 кг	1½	7,50
36 - 50 кг	2	10,00
51 - 65 кг	2½	12,50
66 - 80 кг	3	15,00
81 - 100 кг	4	20,00
Свыше 100 кг	5	25,00

Препарат необходимо принимать ежедневно вечером, перед сном. Препарат должен применяться регулярно.

Для растворения желчных камней обычно требуется 6-24 месяцев. Если после 12 месяцев лечения размер камней не уменьшается, то лечение следует прекратить.

Эффективность лечения следует оценивать каждые 6 месяцев при ультразвуковом исследовании или рентгенографии. В ходе промежуточного обследования следует оценить, произошло ли обызвествление камней за истекший период. В случае обызвествления камней, лечение следует прекратить.

Лечение билиарного рефлюкс-гастрита

1 мерный стаканчик Урсофалька ежедневно вечером перед сном.

Курс лечения от 10-14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.

Лечение первичного билиарного цирроза

Суточная доза зависит от массы тела и составляет от ½ до 7 мерных стаканчиков (примерно от 14 мг ± 2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела).

Рекомендуется следующий режим применения:

Масса тела (кг)	Мерные стаканчики Урсофальк суспензии для приема внутри 250 мг/5мл			
	Первые 3 месяца лечения			Впоследствии
	Утро	Днем	Вечер	Вечер (1 раз в день)

8 – 11	-	¼	¼	½
12 – 15	¼	¼	¼	¾
16 – 19	½	-	½	1
20 – 23	¼	½	½	1 ¼
24 – 27	½	½	½	1 ½
28 – 31	¼	½	1	1 ¾
32 – 39	½	½	1	2
40 – 47	½	1	1	2 ½
48 – 62	1	1	1	3
63 – 80	1	1	2	4
81 – 95	1	2	2	5
96 – 115	2	2	2	6
Более 115	2	2	3	7

Урсофальк следует принимать в соответствии с режимом дозирования, указанным выше. Препарат должен применяться регулярно.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может участиться зуд. В этом случае лечение следует продолжить, уменьшив суточную дозу, далее следует постепенно повышать дозу до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Первичный склерозирующий холангит – суточная доза 12-15 мг/кг; при необходимости доза может быть увеличена до 20 мг/кг в 2-3-приема. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет (смотри раздел: «Особые указания»).

Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у детей с 1 месяца или старше и взрослых – суточная доза 20 мг/кг/сут в 2-3 приема, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг/сут при необходимости.

Масса тела более 10 кг: дозировка 20-25 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/сут.

Мерное устройство: мерный стаканчик

Масса тела (кг)	Суточная доза урсодезоксихолевой кислоты (мг/кг массы тела)	*Количество мерных стаканчиков суспензии Урсофалька 250 мг/5 мл	
		Утро	Вечер
11 – 12	21-23	½	½
13 – 15	21-24	½	¾
16 – 18	21-23	¾	¾

19 – 21	21-23	$\frac{3}{4}$	1
22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	1 $\frac{1}{4}$
27 – 29	22-23	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$
30 – 32	21-23	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$
33 – 35	21-23	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$
36 – 38	21-23	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$
39 – 41	21-22	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$
42 – 47	20-22	1 $\frac{3}{4}$	2
48 – 56	20-23	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$
57 – 68	20-24	2 $\frac{3}{4}$	2 $\frac{3}{4}$
69 – 81	20-24	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$
82 – 100	20-24	4	4
> 100		4 $\frac{1}{2}$	4 $\frac{1}{2}$

* Таблица пересчета:

	Пероральная суспензия	Урсодезоксихолевая кислота
1 мерный стаканчик	5 мл	250 мг
$\frac{3}{4}$ мерного стаканчика	3,75 мл	187,5 мг
$\frac{1}{2}$ мерного стаканчика	2,5 мл	125 мг
$\frac{1}{4}$ мерного стаканчика	1,25 мл	62,5 мг

Дети с массой тела до 10 кг заболевают очень редко. В этом случае следует использовать коммерчески доступный одноразовый шприц.

Разовые дозы для детей с массой тела до 10 кг следует отмерять с помощью шприца, поскольку предоставляемый мерный стаканчик не рассчитан на объемы менее 1,25 мл. Используйте одноразовый 2-мл шприц с градацией 0,1 мл. Обратите внимание: одноразовые шприцы не входят в комплект упаковки с препаратом, но могут быть приобретены в местной аптеке.

Чтобы отмерить требуемую дозу с помощью шприца:

1. Перед открыванием флакона встряхните его.
2. Налейте небольшое количество суспензии в мерный стаканчик, который входит в комплект упаковки с препаратом.
3. Наберите в шприц немного больший, чем требуется, объем препарата.
4. Постучите пальцами по шприцу, чтобы удалить пузырьки воздуха из набранной суспензии.

5. Убедитесь в том, что в шприце находится требуемый объем суспензии; при необходимости наберите или спустите лишний объем.
6. Осторожно перелейте содержимое шприца непосредственно в рот ребенка.

Не вставляйте шприц во флакон. **Не** выливайте неиспользованную суспензию из шприца или мерного стаканчика обратно во флакон.

Масса тела до 10 кг: дозировка 20 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/сут.

Мерное устройство: одноразовый шприц

Масса тела (кг)	Доза суспензии Урсофалька 250 мг/5 мл (мл)	
	Утро	Вечер
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

Неалкогольный стеатогепатит – средняя суточная доза 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6-12 месяцев и более.

Побочное действие

Оценка нежелательных явлений основана на следующей классификации:

Очень частые ($\geq 1/10$)

Частые ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечастые ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Редкие ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Очень редкие ($< 1/10000$)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

В клинических исследованиях на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой частыми были неоформленный стул или диарея.

При лечении первичного билиарного цирроза очень редко наблюдались острые боли в правой верхней части живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

В очень редких случаях на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой может произойти кальцинирование желчных камней.

При лечении развитых стадий первичного билиарного цирроза в очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая обычно регрессирует после отмены препарата.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

В очень редких случаях может наблюдаться крапивница.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили другие побочные эффекты не указанные в инструкции, пожалуйста, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

При передозировке возможна диарея. Как правило, другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы поглощение урсодезоксихолевой кислоты уменьшается и, соответственно, большее ее количество выделяется с фекалиями. Необходимости в применении специфических мер при передозировке нет. Лечение последствий диареи симптоматическое, направленное на восполнение объема жидкости и восстановление электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или смектит (алюминия оксид), снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике и таким образом уменьшают ее поглощение и эффективность. Если же использование препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их нужно принимать минимум за 2 часа до или после приема Урсофалька.

Урсодезоксихолевая кислота может влиять на поглощение циклоспорина из кишечника. Поэтому у больных, принимающих циклоспорин, врач должен проверить концентрацию циклоспорина в крови и скорректировать дозу циклоспорина в случае необходимости.

В отдельных случаях Урсофальк может снижать всасывание ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг/сут) и розувастатина (20 мг/сут) приводило к небольшому повышению уровня розувастатина в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия в том числе в отношении других статинов неизвестна.

Было показано, что у здоровых добровольцев урсодезоксихолевая кислота снижает пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) блокатора медленных кальциевых каналов – нитрендипина. В случае одновременного применения нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты рекомендуется тщательный мониторинг. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина. Имеются также сообщения о взаимодействии с дапсоном, которое приводило к уменьшению терапевтического эффекта последнего. Эти наблюдения, наряду с данными экспериментов *in vitro*, дают основания полагать, что урсодезоксихолевая кислота способна индуцировать ферменты системы цитохрома P450 3A. Однако в спланированном исследовании взаимодействия с будесонидом, который является известным субстратом цитохрома P450 3A, индукция отмечена не была.

Эстрогенные гормоны и препараты, снижающие уровень холестерина в крови, такие как клофибрат, увеличивают секрецию холестерина в печени и, следовательно, могут стимулировать образование желчных камней, что нивелирует эффект урсодезоксихолевой кислоты, которая используется для растворения камней в желчном пузыре.

Особые указания

Прием препарата Урсофальк должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых трех месяцев лечения следует контролировать функциональные показатели печени: трансаминазы, щелочную фосфатазу и гамма-глутамилтранспептидазу в сыворотке крови каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. Контроль указанных параметров позволяет выявить нарушения функции печени на ранних стадиях. Также это касается пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза. Кроме того, так можно быстро определить, реагирует ли пациент с первичным билиарным циррозом на проводимое лечение.

При применении для растворения холестериновых желчных камней:

Для того чтобы оценить прогресс в лечении и для своевременного выявления признаков кальциноза камней в зависимости от размера камней, желчный пузырь следует визуализировать (пероральная холецистография) с осмотром затемнений в положении стоя и лежа на спине (ультразвуковое исследование) через 6-10 месяцев после начала лечения.

Если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновских снимках или в случаях кальциноза камней, слабой сократимости желчного пузыря или частых приступов коликов, препарат Урсофальк применять не следует.

Пациенткам, принимающим Урсофальк для растворения желчных камней, необходимо использовать эффективные негормональные методы контрацепции, так как гормональные контрацептивы могут увеличивать образование желчных камней (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза:

Крайне редко отмечались случаи декомпенсации цирроза печени. После прекращения терапии отмечалось частичное обратное развитие проявлений декомпенсации.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях в начале лечения возможно усиление клинических симптомов, например, может усиливаться зуд. В этом случае дозу препарата необходимо снизить, а затем постепенно вновь увеличивать.

У пациентов с диареей следует уменьшить дозировку препарата. При персистирующей диарее следует прекратить лечение

При применении у пациентов с первичным склерозирующим холангитом:

Длительная терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/сут) у пациентов с данной патологией может вызвать серьезные побочные явления.

Урсофальк, суспензия для приема внутрь, 250 мг /5мл содержит 7,5 мг бензойной кислоты в 5 мл суспензии (1 мерный стаканчик). Бензойная кислота может усилить желтуху (пожелтение кожи и глаз) у новорожденных (в возрасте до 4 недель).

Урсофальк, суспензия для приема внутрь, 250 мг /5мл содержит 50 мг пропиленгликоля в 5 мл суспензии. Данный препарат следует с осторожностью применять у детей младше 4 недель, особенно если ребенок также принимает другие лекарства, содержащие пропиленгликоль или алкоголь.

Урсофальк, суспензия для приема внутрь, 250 мг /5мл содержит 11 мг натрия на 5 мл суспензии, что эквивалентно 0,6% рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы в 2 г натрия для взрослого.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Урсофальк не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами или же это влияние минимальное.

Форма выпуска

Суспензия для приема внутрь 250 мг/5 мл.

По 250 мл во флакон темного стекла с завинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия; по 1 флакону вместе с мерным стаканчиком и инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Суспензия – 4 года. После вскрытия – 4 месяца.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения (выпускающий контроль качества)



Др. Фальк Фарма ГмбХ
Ляйненвеберштр. 5, 79108 Фрайбург, Германия
тел. +49 0761 1514-0; факс +49 0761 1514-356

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения на принятие претензий от потребителей:

Представительство компании Доктор Фальк Фарма ГмбХ

127055, г. Москва, ул. Бутырский вал 68/70, стр. 4,5

Тел. (495) 933- 99-04

Глава Представительства



Максимов К.Б.