

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу УРСОСАН® (ursodeoxycholic acid)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Жовчні камені (жовчнокам'яна хвороба)

Жовчні камені — це патологічні утворення твердої суміші кристалів холестерину, муцину, билирубінату кальцію, що виникають при порушеннях механізму розчинення холестерину або білірубіну.

У Сполучених Штатах Америки Близько 20 мільйонів чоловік (10-20% дорослих) мають камені в жовчному міхурі. Щороку у 1-3% людей з'являються камені в жовчному міхурі, а у 1-3% людей з'являються симптоми. Поширеність жовчнокам'яної хвороби в інших західних країнах аналогічна поширеності в США, але в Азії та Африці вона трохи менша. Шведське дослідження показало, що частота виникнення жовчних каменів склала 1,39 на 100 людино-років. В італійському дослідженні 20% жінок та 14% чоловіків мали камені. У данському дослідженні поширеність жовчних каменів у осіб у віці 30 років становила 1,8% у чоловіків і 4,8% у жінок; поширеність жовчних каменів у осіб у віці 60 років склала 12,9% у чоловіків і 22,4% у жінок.

Лікування безсимптомних пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою зазвичай не рекомендується. Пацієнти з симптомами жовчнокам'яної хвороби дійсно потребують лікування, яке включає знеболювальне лікування при печінковій коліці і медикаментозне та/або хірургічне лікування. Пероральний літоліз (розчинення каменів) за допомогою УДХК підходить для підгрупи пацієнтів, які не хочуть або не підходять для проведення операції при маленьких (<5 мм) рентгеноконтрастних холестеринових жовчних каменях при збереженні функції жовчного міхура.

Жовчний рефлюкс-гастрит

Жовчний рефлюкс-гастрит обумовлений надмірним рефлюксом жовчі, секрету підшлункової залози та кишкового соку в шлунок. Дані про рівень поширеності жовчного рефлюкс-гастриту обмежені. Дослідження, проведене Vere (2005), показало, що частота виникнення лужного рефлюкс-гастриту була вищою серед пацієнтів віком 51—80 років.

Первинний біліарний цироз (ПБЦ)

ПБЦ — це рідкісне захворювання з поширеністю від 28 до 402 на мільйон, що сильно варіюється в залежності від географічного положення. ПБЦ в найчастіше зустрічається у жінок середнього віку. У кількох звітах зазначено, що захворюваність та поширеність ПБЦ зростає у Великобританії, США, Фінляндії та Австралії.

Муковісцидоз

Муковісцидоз — це хронічне прогресуюче захворювання, яке існує в кожній етнічній групі та однаково поширено серед обох статей. Рівень поширеності муковісцидозу варіюється в залежності від етнічної приналежності: від 1/1800 до 1/5000 серед представників європеїдної раси, які народилися в Європі, США і Канаді, 1/14 000 серед афроамериканців

і 1/40 000 в Фінляндії. Вважається рідкісною хворобою серед азіатів та африканців. Цироз, асцит, портальна гіпертензія, варикозне розширення вен стравоходу та кровотеча є ускладненнями хвороби печінки та жовчовивідних шляхів, пов'язаної з муковісцидозом, та часто зустрічаються серед підлітків і дорослих.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

- **Гастроєзофагеальний рефлюкс**

Під час дослідження, проведеного Stefaniwsky та інш. для перевірки впливу зміни складу жовчної кислоти, яка під час рефлюксу потрапляє до шлунка, на симптоми та гістологічну картину слизової шлунка, 12 пацієнтів із лужним рефлюкс-гастритом з клінічними проявами протягом 1 місяця отримували плацебо та протягом 1 місяця урсодезоксихолеву кислоту, 1000 мг/добу. До лікування всі пацієнти мали симптоми, захворювання проявлялося болем в епігастрії, нудотою та блюванням з жовчю. Слизова шлунка була еритематозна, пухка та з плямами жовчі, а при гістологічному дослідженні виявлене хронічне запалення. Під час прийому плацебо не було відзначено значних змін у симптоматиці. А лікування урсодезоксихолевою кислотою, навпаки, приводило до значного зниження інтенсивності та частоти болю та майже усувало нудоту та блювоту.

- **Первинний біліарний холангіт**

Дворічне багатоцентрове подвійне сліпе дослідження було проведене Rouçon та інш. Для порівняння ефективності урсодезоксихолевої кислоти (Урсодіол) та плацебо. 73 пацієнтам з первинним біліарним цирозом рандомізовано давали урсодезоксихолеву кислоту 13-15 мг на кілограм маси тіла на добу або плацебо. Невдача терапії була визначена як подвоєння рівня білірубіну до більш ніж 70 мкмоль/л або виникнення важкого ускладнення, такого як асцит, варикозна кровотеча або небажана реакція. Лікування було невдалим у 6 пацієнтів в групі препарату Урсодіол в порівнянні з 13 в групі плацебо, і був зроблений висновок, що урсодезоксихолева кислота є безпечною та ефективною при лікуванні первинного біліарного холангіту.

- **Муковісцидоз**

В дослідження, проведене Colombo та інш., в 12 центрах було включено 55 пацієнтів з муковісцидозом і захворюванням печінки. Їм було рандомізовано призначено для застосування протягом одного року: УДХК (15 мг/кг маси тіла на добу) плюс таурин (30 мг/кг маси тіла на добу), УДХК плюс плацебо, плацебо плюс таурин або подвійне плацебо. Клінічні та лабораторні оцінки проводили кожні 3 місяці. Був зроблений висновок, що застосування УДХК поліпшує клінічні та Біохімічні показники у пацієнтів з муковісцидозом і захворюваннями печінки.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

Таблиця 15. Важливі ідентифіковані ризики

Важливі ризики	ідентифіковані	Що відомо	Можливість запобігання
----------------	----------------	-----------	------------------------

Діарея може бути викликана вживанням препарату (Шлунково-кишкові розлади, викликані лікарським засобом (діарея))	У клінічних випробуваннях часто повідомлялось про випадки появи кашкоподібних калових мас або діареї під час терапії Урсодезоксихолевою кислотою	Пацієнт повинен повідомити свого лікаря, якщо у нього з'явиться діарея. Рекомендується зменшення дози або припинення лікування.
Часті переймоподібні болі у верхній частині живота. (Печінкова коліка)	Урсодезоксихолева кислота може використовуватися для розчинення жовчних каменів, тільки якщо збережена функція жовчного міхура.	Препарат не можна застосовувати пацієнтам з частим переймоподібним болем в верхній частині живота (печінкова коліка).
Значне погіршення під час лікування хворих з хронічним запальним захворюванням жовчних проток на пізній стадії. (Декомпенсований цироз печінки у пацієнтів з первинним біліарним холангітом на пізній стадії)	У пацієнта з ураженням жовчних проток на пізній стадії функція печінки може погіршитися. У дуже рідкісних випадках це може призвести до погіршення стану з незадовільною функцією печінки та посиленням рубцювання печінки.	Якщо виникає декомпенсований цироз печінки, лікування необхідно припинити.
Алергія на жовчні кислоти (наприклад, навикликати алергію. урсодезоксихолеву кислоту) та шкірні проблеми (Гіперчутливість та шкірні реакції)	Всі лікарські засоби можуть викликати алергію. Кропив'янка може виникати дуже рідко (може вражати до 1 з 10 000 пацієнтів, які отримували урсодезоксихолеву кислоту)	Випадки кропив'янки непередбачувані. Якщо трапляються такі випадки, лікування симптоматичне.

Таблиця 16. Важливі потенційні ризики

Важливі потенційні ризики	Що відомо (включаючи причину, чому це вважається потенційним ризиком)
Тератогенна дія	У дослідженнях на щурах після введення урсодезоксихолевої кислоти з розрахунку 2000 мг препарату на кг маси тіла виникали вади розвитку хвоста. Серед кроликів не було виявлено тератогенних ефектів, хоча мала місце ембріотоксична дія (починаючи з дози 100 мг на кг маси тіла).

Таблиця 17. Відсутня інформація

Відсутня інформація	Що відомо
Застосування не за затвердженим показанням у пацієнтів з рентгеноконтрастними кальцифікованими жовчними каменями, оклюзією жовчовивідних шляхів, частими приступами печінкової коліки та порушенням скорочувальної здатності жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.	Урсодезоксихолева кислота схвалена для розчинення жовчних холестеринових каменів тільки в тому випадку, якщо рентгенограмі відсутні тіні жовчних каменів та діаметр конкрементів не більше 15 мм, і тільки коли жовчний міхур функціонує. Застосування урсодезоксихолевої кислоти у пацієнтів з кальцифікованими жовчними каменями, оклюзією жовчовивідних шляхів, частими епізодами печінкової коліки та порушенням скорочувальної здатності жовчного міхура та жовчовивідних шляхів протипоказане.
Застосування не за затвердженим показанням у пацієнтів з гострим запаленням жовчного міхура або жовчовивідних шляхів.	Урсодезоксихолева кислота схвалена для розчинення жовчних холестеринових каменів тільки в тому випадку, якщо рентгенограмі відсутні тіні жовчних каменів та діаметр конкрементів не більше 15 мм, і тільки коли жовчний міхур функціонує. Застосування урсодезоксихолевої кислоти у пацієнтів з гострим запаленням жовчного міхура або жовчовивідних шляхів протипоказане.
Застосування не за затвердженим показанням у дітей з біліарною атрезією.	Урсодезоксихолева кислота схвалена для лікування порушень з боку печінки та жовчовивідних шляхів, пов'язаних з муковісцидозом, у дітей віком від 6 до 18 років. Застосування урсодезоксихолевої кислоти у дітей з атрезією жовчовивідних шляхів з незадовільним відтоком жовчі навіть після хірургічної операції протипоказане.
Застосування у період годування груддю.	Немає достатніх даних щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти у жінок, які годують груддю. Згідно з декількома клінічними випадками, підтвердженими результатами лабораторних досліджень, у жінок, які годують груддю, концентрація урсодезоксихолевої кислоти в молоці дуже низька, та, ймовірно, у дітей на грудному вигодовуванні не повинно бути ніяких небажаних реакцій.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

У всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування (ІДМЗ), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації по їх мінімізації.

Заходи, вказані в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризику.

Інструкцію для медичного застосування до лікарського засобу УДХК Капpler 250 мг в твердих капсулах можна знайти на веб-сайті Національного органу охорони здоров'я.

Цей препарат не потребує додаткових заходів з мінімізації ризику.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7 Резюме змін до плану управління ризиками протягом часу

Оскільки це перша версія ПУР, резюме змін протягом часу до плану управління ризиками не представлено.