

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Урсодезоксихолевая кислота, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: урсодезоксихолевая кислота.

Каждая капсула содержит 250 мг урсодезоксихолевой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твёрдые желатиновые капсулы №0, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул — порошок белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Урсодезоксихолевая кислота показан к применению у детей в возрасте старше 3-х лет, подростков и взрослых по следующим показаниям:

- растворение холестериновых камней желчного пузыря размером не более 15 мм в диаметре при нормальной сократительной способности желчного пузыря.
- в составе комплексной терапии:
 - первичного билиарного цирроза при отсутствии признаков декомпенсации;
 - билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита;
 - первичного склерозирующего холангита;
 - неалкогольного стеатогепатита;
 - муковисцидоза (кистозного фиброза) у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет;
 - хронических гепатитов различного генеза;
 - алкогольной болезни печени;
 - дискинезии желчевыводящих путей.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

В случае однократного приёма препарата — применять вечером, перед сном.

Растворение холестериновых желчных камней

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

Масса тела	Суточная доза (капсулы 250 мг)
До 60 кг	500 мг (2 капсулы)
61–80 кг	750 мг (3 капсулы)
81–100 кг	1 г (4 капсулы)
более 100 кг	1,25 г (5 капсул)

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

Эффективность лечения следует оценивать каждые 6 месяцев (ультразвуковое исследование или рентгенография). В ходе промежуточных обследований следует оценить, не произошло ли обызвествление камней за истекший период. В случае обызвествления камней лечение следует прекратить.

Для профилактики повторного холелитиаза рекомендован приём УДХК в течение нескольких месяцев после растворения камней.

*В составе комплексной терапии:
первичного билиарного цирроза*

Суточная доза УДХК зависит от массы тела и варьирует от 750 мг до 1750 мг (14 ± 2 мг/кг массы тела), т.е. 3–7 капсул.

В течение первых 3-х месяцев лечения суточную дозу УДХК следует разделить на несколько приёмов. После улучшения показателей функции печени можно перейти на однократный приём суточной дозы в вечернее время.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг)	Урсодезоксихолевая кислота			
		Первые 3 месяца			В последующем
		Утро	Полдень	Вечер	Вечер (однократный приём)
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
более 110	—	500 мг	500 мг	750 мг	1750 мг

Приём препарата Урсодезоксихолевая кислота для лечения первичного билиарного цирроза может продолжаться в течение неограниченного времени.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях в начале лечения может усиливаться выраженность клинических проявлений (например, зуда). В этом случае лечение следует продолжить, снизив дозу УДХК до 250 мг в день, далее дозу следует постепенно повышать (увеличивая её еженедельно на 250 г) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

билиарного рефлюкс-гастрита

По 250 мг ежедневно вечером перед сном.

Длительность лечения — от 10–14 дней до 6 месяцев, при необходимости — до 2 лет.

первичного склерозирующего холангита

Суточная доза УДХК — 12–15 мг/кг в 2–3 приёма; при необходимости доза может быть увеличена до 20–30 мг/кг в 2–3 приёма. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет.

неалкогольного стеатогепатита

Суточная доза УДХК — 10–15 мг/кг в 2–3 приёма. Длительность лечения составляет 6–12 месяцев и более.

муковисцидоза (у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет)

Суточная доза УДХК — 20 мг/кг в 2–3 приёма, при необходимости в дальнейшем она может быть увеличена до 30 мг/кг.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Урсодезоксихолевая кислота, капсулы 250 мг		
		Утро	Полдень	Вечер
20–29	17–25	250 мг	—	250 мг
30–39	19–25	250 мг	250 мг	250 мг
40–49	20–25	250 мг	250 мг	500 мг
50–59	21–25	250 мг	500 мг	500 мг

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Урсодезоксихолевая кислота, капсулы 250 мг		
		Утро	Полдень	Вечер
60–69	22–25	500 мг	500 мг	500 мг
70–79	22–25	500 мг	500 мг	750 мг
80–89	22–25	500 мг	750 мг	750 мг
90–99	23–25	750 мг	750 мг	750 мг
100–109	23–25	750 мг	750 мг	1000 мг
>110		750 мг	1000 мг	1000 мг

хронических гепатитов различного генеза, неалкогольного стеатогепатита, алкогольной болезни печени

Средняя суточная доза УДХК — 10–15 мг/кг в 2–3 приёма. Длительность терапии составляет 6–12 месяцев и более.

дискинезии желчевыводящих путей

Средняя суточная доза УДХК — 10 мг/кг в 2 приёма в течение от 2 недель до 2 месяцев. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить.

Дети

Режим дозирования УДХК у детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Детям в возрасте до 3 лет УДХК рекомендуется принимать в форме суспензии (могут возникать затруднения при проглатывании капсул).

Способ применения

Внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая жидкостью.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к урсодезоксихолевой кислоте или другим желчным кислотам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- рентгеноконтрастные (с высоким содержанием кальция) камни в желчном пузыре;
- нарушение сократимости желчного пузыря;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков;
- закупорка желчевыводящих путей (окклюзия общего желчного протока или пузырного протока);
- частые эпизоды желчной колики;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- тяжёлая печёночная и/или почечная недостаточность;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

Педиатрическая популяция:

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

УДХК не имеет возрастных ограничений в применении, однако детям в возрасте до 3 лет не рекомендуется применять препарат в данной лекарственной форме.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Приём препарата Урсодезоксихолевая кислота должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых 3 месяцев лечения следует контролировать функциональные показатели печени (активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы) каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. Такой мониторинг позволит на

раннем этапе выявить потенциальное ухудшение состояния печени, особенно у пациентов с поздней стадией первичного билиарного цирроза. Кроме того, так можно быстро определить, реагирует ли пациент с первичным билиарным циррозом на проводимое лечение.

При применении у пациентов 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 «лёжа 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 колик, препарат Урсодезоксихолевая кислота применять не следует.

При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза

Крайне редко отмечались случаи декомпенсации цирроза печени после прекращения терапии.

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 до 250 мг, а затем постепенно вновь увеличивать, как описано в разделе 4.2.

При применении у пациентов с первичным склерозирующим холангитом

Длительная терапия высокими дозами УДХК (28–30 мг/кг/сутки) у пациентов с данной патологией может вызвать серьёзные нежелательные реакции.

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

При применении у женщин детородного возраста

Женщины детородного возраста могут принимать препарат, только если они используют надёжные средства контрацепции. Рекомендуется использовать негормональные противозачаточные средства либо пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре. До начала лечения следует исключить возможную беременность.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или смектит (алюминия оксид), снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике и таким образом уменьшают её 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 приёма УДХК.

УДХК может влиять на абсорбцию циклоспорина в кишечнике (у больных, одновременно принимающих циклоспорин, необходимо определять концентрацию циклоспорина в крови и в случае необходимости корректировать его дозу).

УДХК может снижать всасывание ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение УДХК (500 мг/сутки) и розувастатина (20 мг/сутки) приводило к небольшому повышению концентрации последнего в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия, в том числе в отношении других статинов, неизвестна.

Доказано, что УДХК снижает максимальную концентрацию ($C_{\max}$) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) блокатора «медленных» кальциевых ка-

налов нитрендипина, может потребоваться увеличение дозы нитрендипина. В случае одновременного применения нитрендипина и УДХК рекомендуется тщательный мониторинг. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина.

Сообщалось о снижении терапевтического эффекта дапсона.

Эти сведения, а также данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что УДХК может индуцировать изоферменты цитохрома P₄₅₀ (CYP) 3A. Вместе с тем, результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что УДХК не оказывает выраженного индуцирующего влияния на изофермент CYP3A.

Эстрогены, гиполипидемические лекарственные средства, такие как клофибрат, увеличивают секрецию холестерина в печени и могут снижать литолитический эффект УДХК.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные об использовании УДХК у беременных женщин носят ограниченный характер или отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности на ранней стадии беременности. Во время беременности препарат Урсодезоксихолевая кислота не должен применяться, за исключением случаев, когда это явно необходимо.

Лактация

Согласно данным нескольких документально подтвержденных случаев, уровень УДХК в грудном молоке у женщин очень низок и возникновение нежелательных реакций у детей при грудном вскармливании не ожидается.

Фертильность

По данным исследований на животных УДХК не оказывает влияния на фертильность. Данные о влиянии лечения УДХК фертильность у человека отсутствуют.

Применение УДХК женщинами, обладающими детородным потенциалом, возможно только, если они используют надёжные методы контрацепции. Рекомендуется использовать негормональные противозачаточные средства либо пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре. До начала лечения следует исключить возможную беременность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

УДХК не влияет на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (способность управлять автотранспортом, работа с движущимися механизмами и т.д.).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	очень редко	Аллергические реакции, в том числе крапивница
Нарушения со стороны	часто	Диарея (может быть дозозависимой), неоформленный

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
желудочно-кишечного тракта		стул
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень редко	Кальцинирование желчных камней, декомпенсация цирроза печени (при лечении первичного билиарного цирроза на поздних стадиях) с регрессией после отмены препарата

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки возможна диарея. В целом другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы УДХК её абсорбция снижается, а выведение с каловыми массами увеличивается.

Лечение

Специфическое лечение не требуется, последствия диареи лечатся симптоматически с восстановлением водно-электролитного баланса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей; желчные кислоты и их производные.

Код АТХ: A05AA02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Небольшое количество УДХК содержится в желчи. После приёма внутрь УДХК, ингибируя абсорбцию холестерина в кишечнике и снижая его секрецию в желчь, уменьшает содержание холестерина в желчи. 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 состояниях связано с относительным обменом липофильных (подобных детергентам), токсичных желчных кислот на гидрофильную цитопротекторную нетоксичную УДХК, что приводит к улучшению секреторной функции гепатоцитов и к иммунорегуляторным процессам.

Дети

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

Согласно данным клинических отчетов, имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения УДХК педиатрических больных, страдающих гепатобилиарной болезнью, связанной с муковисцидозом (CFAND). Имеются данные о том, что терапия УДХК 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 УДХК следует начинать как можно раньше после установления диагноза CFAND.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приёма внутрь УДХК быстро абсорбируется в тонкой кишке и в проксимальной части подвздошной кишки посредством пассивной диффузии (около 90 %), а в дистальной части подвздошной кишки — за счёт активного транспорта. Всасывается примерно 60–80 % препарата.

При приёме внутрь 50 мг УДХК концентрация в плазме крови через 30, 60, 90 минут составляет, соответственно, 3,8, 5,5 и 3,7 ммоль/л. Время достижения $C_{\max}$ в плазме — 1–3 часа.

Распределение

В зависимости от суточной дозы, вида заболевания или состояния печени, в желчи накапливается большее или меньшее количество УДХК. В то же время наблюдается относительное уменьшение содержания других более липофильных желчных кислот. При систематическом приёме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови.

Связь с белками плазмы высокая — 96–99 %. Проникает через плацентарный барьер.

Биотрансформация

После всасывания УДХК практически полностью конъюгирует в печени с глицином и таурином и выводится с желчью. При первом прохождении через печень метаболизируется до 60 %.

Под действием кишечных бактерий УДХК частично распадается с образованием 7-кетолитолевой и литохоловой кислот. Литохоловая кислота гепатотоксична, у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. В организме человека она всасывается лишь в небольшом количестве, сульфатируется в печени и таким образом детоксицируется перед экскрецией в желчь и выведением с калом.

Элиминация

Около 50–70 % общей дозы УДХК выводится с желчью. Период полувыведения УДХК составляет 3,5–5,8 дней.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка капсулы

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Капсулы.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»).

249036, Калужская обл., г.о. город Обнинск, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел.: +7 (484) 399-38-41;

Факс: +7 (484) 399-38-42.

Адрес электронной почты: obninsk@mirpharm.ru.

7.2. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»).

249036, Калужская обл., г.о. город Обнинск, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел.: +7 (484) 399-38-41; +7 (495) 984-28-47;

Факс: +7 (484) 399-38-42.

Адрес электронной почты: obninsk@mirpharm.ru; pv@mirpharm.ru.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».