

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Урсодез, 500 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: урсодезоксихолевая кислота.

Каждая капсула содержит 500 мг урсодезоксихолевой кислоты.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: солнечный закат FCF (E 110) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые, непрозрачные желатиновые капсулы № 00: корпус белого цвета с крышечкой оранжевого цвета. Содержимое капсул – гранулированный порошок и гранулы белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Урсодез показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет.

Растворение холестериновых камней желчного пузыря размером не > 15 мм в диаметре при нормальной сократительной способности желчного пузыря.

В составе комплексной терапии:

- первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации;
- первичный склерозирующий холангит;
- неалкогольный стеатогепатит;
- муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у взрослых и детей в возрасте от 6 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Для пациентов, которые не могут проглотить капсулы препарата Урсодез, или пациентам с массой тела < 47 кг, рекомендуется применять препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в виде суспензии.

Режим дозирования

- *Растворение холестериновых желчных камней (диаметр не > 15 мм)*

Рекомендуемая (приблизительная) доза составляет 10 мг УДХК на 1 кг массы тела в сутки (ежедневно вечером, перед сном).

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

Эффективность лечения следует оценивать каждые 6 месяцев при ультразвуковом

исследовании (УЗИ) или рентгенографии. В ходе промежуточного обследования следует оценить, не произошло ли обызвествление камней за истекший период. В случае обызвествления камней лечение следует прекратить.

В составе комплексной терапии:

- *Первичный билиарный цирроз*

Рекомендуемая суточная доза зависит от массы тела и составляет от 1 до 3 капсул (500 мг) (примерно 10–15 мг УДХК на 1 кг массы тела) в 2–3 приема. В течение первых 3 месяцев лечения суточную дозу препарата следует разделить на несколько приемов. В случае улучшения функциональных показателей печени можно перейти на однократный прием суточной дозы в вечернее время.

Применение препарата Урсодез для лечения первичного билиарного цирроза может продолжаться в течение неограниченного времени.

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, принимая по 250 мг (препарат Урсодез в дозировке 250 мг или препараты УДХК, выпускаемые в соответствующей дозировке) ежедневно, далее следует постепенно повышать дозу (увеличивая суточную дозу еженедельно на 250 мг) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендуемый режим дозирования.

- *Первичный склерозирующий холангит*

Рекомендуемая суточная доза составляет 12–15 мг/кг в 2–3 приема. Также было показано, что при приеме дозы 20 мг/кг в сутки улучшается гистология и функциональные тесты печени у пациентов с первичным склерозирующим холангитом.

- *Неалкогольный стеатогепатит*

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

- *Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) у взрослых и детей старше 6 лет*

Рекомендуемая доза составляет 20 мг/кг/сут в 2–3 приема с последующим увеличением до 30 мг/кг/сут при необходимости.

Расчет суточного количества капсул в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата на 1 кг массы тела

Масса тела (кг)	10 мг/кг/сут	12 мг/кг/сут	15 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут	30 мг/кг/сут
31–35	–	1 капс	1 капс	–	2 капс
36–40	1 капс	1 капс	1 капс	–	–
41–45	1 капс	1 капс	–	2 капс	–
46–50	1 капс	1 капс	–	2 капс	3 капс
51–55	1 капс	–	–	2 капс	–
56–60	1 капс	–	2 капс	–	–
61–65	–	–	2 капс	–	4 капс
66–70	–	–	2 капс	3 капс	4 капс
71–75	–	2 капс	–	3 капс	–
76–80	–	2 капс	–	3 капс	5 капс
81–85	–	2 капс	–	–	5 капс
86–90	2 капс	2 капс	–	–	–
91–95	2 капс	–	3 капс	4 капс	–
96–100	2 капс	–	3 капс	4 капс	6 капс
101–105	2 капс	–	3 капс	4 капс	–
106–110	2 капс	–	–	–	–

Дети

Режим дозирования у детей в возрасте от 3 лет не отличается от режима дозирования у взрослых. Детям в возрасте до 3 лет рекомендуется применять УДХК в виде суспензии.

Способ применения

Внутри. Капсулы проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.
Препарат рекомендуется принимать регулярно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к УДХК, другим желчным кислотам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- нарушение сократительной способности желчного пузыря;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков;
- окклюзия желчевыводящих путей (закупорка общего желчного протока или пузырного протока);
- частые эпизоды желчной колики;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.

Дети

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

УДХК не имеет возрастных ограничений в применении, однако во избежание затруднения при проглатывании капсул детям в возрасте до 3 лет рекомендуется применять препараты УДХК в виде суспензии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Прием УДХК должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых 3 месяцев лечения следует контролировать функциональные показатели печени: аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ) и гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ) 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 «лежа на спине» (УЗИ) 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, УДХК принимать 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 усилиться зуд. В этом случае дозу препарата необходимо снизить до 250 мг (препарат Урсодез в дозировке 250 мг или препараты УДХК, выпускаемые в соответствующей дозировке), а затем постепенно вновь увеличивать (см. раздел 4.2.).

При применении у пациентов с первичным склерозирующим холангитом

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

При диарее

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

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста могут принимать препарат, только если они используют надежные 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит краситель солнечный закат FCF (E 110), который может вызывать аллергические реакции и оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Дети

УДХК не имеет возрастных ограничений в применении, однако во избежание затруднения при проглатывании капсул детям в возрасте до 3 лет рекомендуется применять препараты УДХК в виде суспензии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или смектит (алюминия оксид), снижают абсорбцию УДХК 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 УДХК.

УДХК может влиять на всасывание циклоспорина из кишечника. Поэтому у пациентов, принимающих циклоспорин, врач должен проверить концентрацию циклоспорина в крови и скорректировать дозу циклоспорина в случае необходимости.

В отдельных случаях УДХК может снижать всасывание ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение УДХК (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.

У здоровых добровольцев УДХК снижает пиковые концентрации в плазме и площадь под кривой «концентрация–время» блокатора «медленных» кальциевых каналов нитрендипина. В случае одновременного применения нитрендипина и УДХК 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 УДХК 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 печенью и, следовательно, могут стимулировать образование желчных камней, что нивелирует эффект УДХК, используемой для растворения камней в желчном пузыре.

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 УДХК использоваться не должна, 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 УДХК для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать эффективные негормональные контрацептивы, т.к. гормональные пероральные контрацептивы могут повышать образование желчных камней. Возможность беременности должна быть исключена до начала лечения.

Лактация

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

Фертильность

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

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

УДХК не оказывает влияние или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции УДХК распределены по системам органов и частоте возникновения:
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).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – аллергические реакции, в том числе крапивница.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – неоформленный стул или диарея; очень редко – острые боли в правой верхней части живота (при лечении первичного билиарного цирроза).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – кальцинирование желчных камней, декомпенсация цирроза печени, которая регрессирует после отмены препарата (при лечении на поздних стадиях первичного билиарного цирроза).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожная сыпь.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или и npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возможна диарея. В целом, другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы УДХК ее 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: А05АА02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 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 пациентов, 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 установленного диагноза CFAND.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь УДХК быстро всасывается в тонкой кишке и в проксимальном отделе подвздошной кишки за счет пассивной диффузии, а в дистальном отделе подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Всасывается примерно 60–80 % принятой дозы.

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.

Биотрансформация

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

Под действием кишечных бактерий УДХК частично распадается с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислот. Литохолевая 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

Период полувыведения ($T_{1/2}$) УДХК составляет 3,5–5,8 дней.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

кроскармеллоза натрия (примеллоза)
гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)
магния стеарат

Оболочка капсулы

Корпус

титана диоксид
желатин

Крышечка

титана диоксид
краситель солнечный закат желтый
желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 капсул в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием.

По 30, 50 капсул во флаконы полимерные с крышками.

На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящиеся.

Каждый флакон или 1, 3, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово,
ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Телефон: +7 (495) 137-80-22

Адрес электронной почты: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское,
г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

Телефон: +7 (812) 309-21-77

Адрес электронной почты: safety@ns03.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Урсодез доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC/