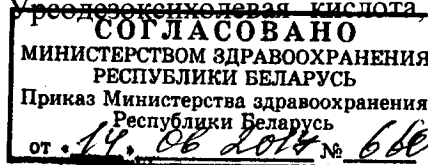


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название: Холудексан-Реб

Международное непатентованное название: Урсодезоксихолевая кислота, Ursodeoxycholic acid



Лекарственная форма: капсулы

Описание: капсулы твердые желатиновые с корпусом розового цвета и крышечкой красно-коричневого цвета.

Состав:

Капсула содержит:

Активное вещество: урсодезоксихолевая кислота 300 мг.

Вспомогательные вещества: кукурузный крахмал, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, вода очищенная.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), желатин.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты желчных кислот.

Код АТХ: А05АА02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Небольшое количество урсодезоксихолевой кислоты обнаружено в человеческой желчи. После перорального применения лекарственное средство снижает насыщение желчи холестерином путем ингибирования абсорбции холестерина в кишечнике и уменьшением секреции холестерина в желчи. Предположительно, в результате дисперсии холестерина и образования жидкостных кристаллов, происходит постепенное растворение холестериновых камней. Согласно общепринятым данным эффект урсодезоксихолевой кислоты на болезни печени и холестатические заболевания достигается путем равного обмена липофильных, детергентноподобных токсических желчных кислот на гидрофильную, цитопротекторную, нетоксичную урсодезоксихолевую кислоту, что приводит к улучшению секреторной способности гепатоцитов и к иммунорегуляторным процессам.

Урсодезоксихолевая кислота оказывает прямое цитопротектное мембраностабилизирующее действие на гепатоциты, холангициты и эпителициты желудочно-кишечного тракта. Образует двойные молекулы, которые взаимодействуют с липофильными мембранными структурами, встраиваются в мембраны клеток и стабилизируют их. Защищает печеночные клетки и клетки желчных протоков от повреждающих факторов, делает их невосприимчивыми к действию цитотоксических мицелл.

Обладает иммуномодулирующей активностью, уменьшает выраженность иммунопатологических реакций в печени за счет снижения экспрессии антигенов гистосовместимости HLA-1 на гепатоцитах и HLA-2 на клетках желчных протоков и уменьшения воздействия иммуноглобулинов (в первую очередь IgM). Уменьшает образование цитотоксических Т-лимфоцитов.

Стимулируя при холестазах экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Ca^{2+} -зависимой α -протеинкиназы, урсодезоксихолевая кислота снижает концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот, индуцирует холерез с высоким содержанием бикарбонатов, что приводит к увеличению пассажа желчи.

Снижая синтез холестерина в печени, а также его всасывание в кишечнике, урсодезоксихолевая кислота уменьшает литогенность желчи, снижает холато-холестериновый индекс, способствует растворению холестериновых конкрементов и предупреждает образование новых.

Для успешного растворения желчных камней необходимо, чтобы камни были чисто холестериновыми, их размер не превышал 15-20 мм, а желчный пузырь (заполненный камнями не более чем наполовину) и желчевыводящие пути полностью сохраняли свою функцию.

Урсодезоксихолевая кислота достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных с первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом. Уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

Регулирует нарушенные при патологии печени и других органов процессы апоптоза (старения и гибели клеток). Применение урсодезоксихолевой кислоты тормозит рост клеток рака толстой кишки.

Фармакокинетика

После приема лекарственного средства внутрь урсодезоксихолевая кислота всасывается в тонкой кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке - посредством активного транспорта. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 30-60 минут после приема, уровень адсорбции составляет 60-80 %.

При регулярном приеме лекарственного средства урсодезоксихолевая кислота становится основной желчной кислотой в плазме крови, составляя около 48 % от общего количества желчных кислот в крови. Связывание с белками – 96-99 %. Терапевтический эффект лекарственного средства зависит в основном от концентрации урсодезоксихолевой кислоты в желчи, а не в плазме крови. Максимальная концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчи отмечается при суточной дозе лекарственного средства 10-14 мг/кг массы тела. При дальнейшем увеличении дозы концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчи не повышается. Урсодезоксихолевая кислота проникает через плацентарный барьер.

Около 60 % поступившей в организм дозы лекарственного средства подвергается «эффекту первого прохождения» через печень. В печени урсодезоксихолевая кислота конъюгирует с глицином или таурином, а затем секретируется с желчью. Конъюгаты урсодезоксихолевой кислоты всасываются в тонкой кишке за счёт пассивных и активных механизмов. Незначительное количество невсосавшейся урсодезоксихолевой кислоты подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилированию) до литохолиевой кислоты, которая частично всасывается из толстой кишки, сульфатируется в печени и быстро выводится в виде сульфотилохолилглицинового или сульфотилхолилтауринового конъюгатов.

Урсодезоксихолевая кислота выводится в основном с калом. При применении в больших дозах повышается уровень выведения урсодезоксихолевой кислоты с мочой, хотя эта величина остаётся незначительной (менее 1 %), за исключением случаев тяжёлых холестатических поражений печени. Период полувыведения урсодезоксихолиевой кислоты составляет 3,5-5,8 дней.

Показания к применению

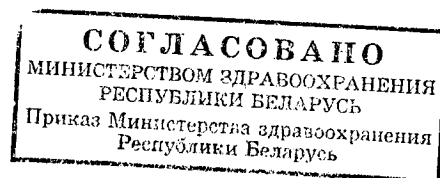
- растворение холестериновых камней желчного пузыря. Холестериновые камни не должны выглядеть как затемнения на рентгенограмме и не должны превышать 15 мм в диаметре. Несмотря на наличие камней, функция желчного пузыря не должна быть нарушена;
- лечение гастрита с рефлюксом желчи;
- симптоматическое лечение первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) при отсутствии признаков декомпенсации.

Способ применения и дозировка

Капсулу проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (можно с пищей или легкой закуской).

Возрастные ограничения для приема капсул Холудексан-Риб в дозировке 300 мг отсутствуют, но пациентам с массой тела менее 47 кг или которым трудно глотать капсулы, рекомендуется назначать урсодезоксихолевую кислоту в форме суспензии для приема внутрь.

Для растворения холестериновых желчных камней – примерно 10 мг урсодезоксихолевой кислоты / кг массы тела.



Капсулы нужно глотать целиком, запивая водой, 1 раз в сутки вечером перед сном. Капсулы нужно принимать регулярно.

Необходимое для растворения желчных камней время обычно составляет 6-24 месяца. Если уменьшение размеров желчных конкрементов не наблюдается после 12 месяцев приема, продолжать терапию не следует.

Успех лечения нужно проверять каждые 6 месяцев с помощью ультразвукового или рентгеновского исследования. С помощью дополнительных исследований необходимо проверить, не состоялась ли со временем кальцификация камней. Если это случилось, лечение следует прекратить.

Гастрит с рефлюксом желчи – назначают 300 мг лекарственного средства перед сном. Курс лечения обычно составляет 10-14 дней. Длительность лечения зависит от состояния пациента. Врач должен принимать решение о длительности лечения в каждом случае индивидуально.

При симптоматическом лечении первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) – суточная доза зависит от массы тела и определяется из расчета 14 ± 2 мг урсодезоксихолевой кислоты на кг массы тела.

В первые 3 месяца лечения Холудексан-Реб необходимо принимать, распределив суточную дозу на 3 приема (утро, полдень, вечер). При улучшении показателей функции печени суточную дозу можно принимать 1 раз вечером.

Необходимо контролировать регулярность приема. Использование лекарственного средства Холудексан-Реб при ПБЦ может быть неограниченным по времени.

В редких случаях у пациентов с данным заболеванием в начале лечения могут ухудшаться клинические симптомы, например, усиливаться зуд. В таком случае рекомендуется продолжать лечение, принимая по 1 капсуле в сутки, постепенно увеличивая дозу (на 1 капсулу еженедельно) до достижения рекомендованного режима дозирования.

Применение у лиц пожилого возраста: отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы у лиц данной возрастной категории. Тем не менее, при лечении должны быть приняты меры предосторожности.

Дети: несмотря на то, что нет принципиальных возрастных ограничений для применения урсодезоксихолевой кислоты, капсулы не рекомендуется назначать детям с массой тела менее 47 кг и/или младше 6 лет из-за возможных затруднений при глотании. Если ребенок весит менее 47 кг или испытывает трудности с глотанием, рекомендуется применять урсодезоксихолевою кислоту в виде суспензии.

Побочное действие

Использованные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: в клинических исследованиях очень часто распространены отчеты о тестообразном стуле или диарее.

Очень редко во время лечения первичного билиарного цирроза возникали сильные боли в области живота, с правой стороны.

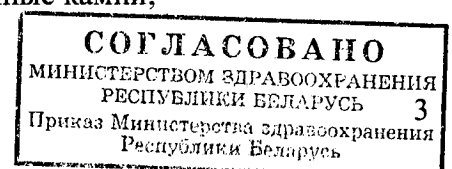
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: во время лечения урсодезоксихолевой кислотой очень редко может возникнуть кальцинирование камней.

Во время лечения поздних стадий первичного билиарного цирроза очень редко наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая исчезает после отмены лекарственного средства.

Реакции повышенной чувствительности: в очень редких случаях может возникнуть аллергическая сыпь (крапивница).

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или другим ингредиентам, входящим в состав данного лекарственного средства;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- нефункционирующий желчный пузырь;
- непроходимость желчных протоков, частые желчные колики;



- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженная печеночная и/или почечная недостаточность;
- панкреатит;
- первый триместр беременности;
- детский возраст до 6 лет.

Меры предосторожности

Перед началом лечения лица женского пола должны убедиться в отсутствии беременности. Прием лекарственного средства Холудексан-Реб должен осуществляться под наблюдением врача. В течение первых трех месяцев лечения за функциональными показателями печени АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) и γ -GT следует наблюдать каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца.

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 колик, лекарственное средство Холудексан-Реб применять не следует.

Пациенткам, принимающим Холудексан-Реб для растворения камней, рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции, так как гормональные контрацептивные средства увеличивают вероятность образования желчных камней.

При лечении первичного билиарного цирроза печени

В очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая частично регрессировала после прекращения лечения. В редких случаях возможно ухудшение клинических симптомов в начале лечения, например, усиление зуда. В этом случае должна быть проведена коррекция дозы, описанная в разделе «Способ применения и дозировка». В случае возникновения поноса доза лекарственного средства должна быть снижена, при упорном поносе лечение следует прекратить.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

Холудексан-Реб не влияет на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций.

Применение при беременности и лактации

Лекарственное средство противопоказано в I триместре беременности. Применение во II и III триместрах беременности возможно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода (адекватных строго контролируемых исследований применения урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин не проводилось).

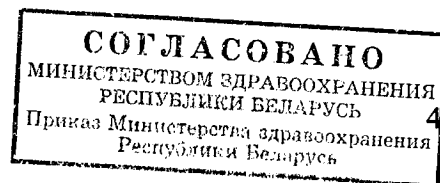
Данные о выделении урсодезоксихолевой кислоты с грудным молоком в настоящее время отсутствуют. При необходимости назначения лекарственного средства в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Решение о применении Холудексан-Реб принимает врач.

Применение в педиатрии

В силу того, что Холудексан-Реб выпускается в форме капсул по 300 мг, лекарственное средство не применяют у детей в возрасте до 6 лет (менее 20 кг веса).

Передозировка

При передозировке может наблюдаться диарея. В общем случае передозировка маловероятна, поскольку поглощение урсодезоксихолевой кислоты снижается при повышении дозы, и она, в основном, выводится с калом. Если диарея имеет место, дозу необходимо уменьшить, а если диарея продолжается, необходимо прекратить применение урсодезоксихолевой кислоты. Последствия диареи необходимо лечить симптоматически с сохранением баланса жидкости и электролитов.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Урсодезоксихолевая кислота снижает максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) кальциевого антагониста нитрендипина. Исходя из этого, а также из единственного сообщения о взаимодействии с веществом дапсоном (уменьшение терапевтического эффекта) и из исследований *in vitro*, можно предположить, что урсодезоксихолевая кислота индуцирует активность цитохрома P4503A4, что метаболизирует лекарственное средство. При одновременном применении лекарственных средств, которые метаболизируются с участием этого фермента, необходимо соблюдать осторожность и иметь в виду, что может потребоваться коррекция дозы.

Антациды, содержащие ионы алюминия и ионообменные смолы (холестирамин), снижают абсорбцию лекарственного средства. Если необходимо применение лекарственного средства, содержащего одно из этих веществ, то его нужно принимать, по крайней мере, за 2 часа до или после приема капсул Холудексан-Реб.

Лекарственное средство Холудексан-Реб может увеличить абсорбцию циклоспорина из кишечника.

У пациентов, получающих терапию циклоспорином, концентрации этого вещества в крови должны контролироваться врачом, и дозу циклоспорина следует отрегулировать.

В отдельных случаях лекарственное средство Холудексан-Реб может уменьшать абсорбцию ципрофлоксацина.

Гиполипидемические средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин или прогестины увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать способность лекарственного средства растворять холестериновые желчные конкременты.

Условия хранения и срок годности

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

3 года от даты производства. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

<p style="text-align: center;">СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>
