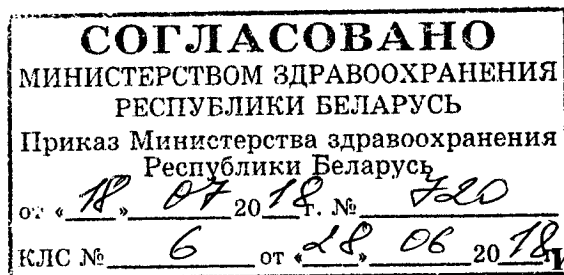


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства УРСАКЛИН

Торговое название: Урсаклин

Международное непатентованное название: урсодеоксихолевая кислота
(ursodeoxycholic acid)

Химическое название: (3 α , 5 β , 7 β)-3,7-дигидроксихолан-24-овая кислота.

Форма выпуска: капсулы 250 мг

Состав: 1 капсула содержит активное вещество: урсодеоксихолевая кислота - 250 мг;
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, крахмал кукурузный
прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;
оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E 171).

Описание: Капсулы твердые желатиновые белого цвета. Содержимое капсул — смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета, без запаха или со слабым специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Средства на основе желчных кислот.

Код АТХ: A05AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Незначительное количество урсодеоксихолевой кислоты присутствует в желчи человека. После приема внутрь она снижает насыщенность желчи холестерином, подавляя его поглощение в кишечнике и снижая секрецию в желчь. Предположительно, благодаря дисперсии холестерина и образованию жидких кристаллов происходит постепенное растворение желчных камней.

Согласно современным представлениям считают, что эффект урсодеоксихолевой кислоты при заболеваниях печени и холестазах обусловлен относительной заменой липофильных, токсичных желчных кислот гидрофильной цитопротекторной нетоксичной урсодеоксихолевой кислотой, улучшением секреторной способности гепатоцитов и иммунорегуляторных процессов.

Фармакокинетика

Всасывание

При пероральном приеме УДХК абсорбируется в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке — посредством активного транспорта. Уровень абсорбции составляет 60-80%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-3 часа после приема.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови высокое - до 96-99%. При систематическом приеме кислота урсодеоксихолевая становится основной желчной кислотой сыворотки крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови. Терапевтический эффект зависит от концентрации УДХК в желчи; на фоне терапии происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50-75 % (при суточных дозах 10-20 мг/кг). Урсодеоксихолевая кислота проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм

Около 50–75% поступившей в организм дозы препарата подвергается “эффекту первого прохождения” через печень по системе воротной вены. В печени УДХК связывается с глицином и таурином; образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. Незначительное количество невсосавшейся УДХК в толстой кишке подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилирование) до литохолевой кислоты, которая частично всасывается из толстой кишки, сульфатируется в печени и быстро выводится с фекалиями в виде сульфолитохолилглицинового или сульфолитохолилтауринового конъюгатов.

Выведение

Приблизительно 50-70 % дозы выводится с желчью, очень малое количество (менее 1 %) - с мочой. $T_{1/2}$ урсодеоксихолевой кислоты составляет 3,5-5,8 суток.

Показания к применению

- Для растворения рентген негативных холестериновых желчных камней размером не более 15 мм в диаметре у больных с функционирующим желчным пузырем несмотря на присутствие в нем желчного (ых) камня (ей).
- Для лечения гастрита с рефлюксом желчи.
- Для симптоматического лечения первичного билиарного цирроза при условии отсутствия декомпенсированного цирроза печени.
- Для лечения гепатобилиарных расстройств при муковисцидозе у детей в возрасте от 6 до 18 лет.

Способ применения и дозы

Возрастных ограничений по применению препарата нет. Для пациентов, которые имеют вес менее 47 кг или у которых возникают трудности при глотании капсул, следует применять урсодеоксихолевую кислоту в форме суспензии.

- Для растворения холестериновых желчных камней

Примерно 10 мг урсодеоксихолевой кислоты / кг массы тела, что эквивалентно:

до 60 кг - 500 мг

61-80 кг – 750 мг

81-100 кг – 1000 мг

Более 100 кг – 1250 мг

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

Капсулы нужно принимать регулярно.

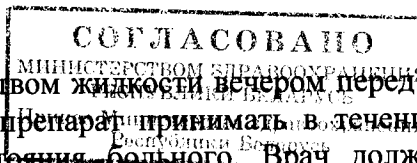
Необходимое для растворения желчных камней время обычно составляет 6-24 месяцев.

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. Дополнительными исследованиями нужно проверять, чтобы со временем не состоялась кальцификация камней. Если это случилось, лечение следует прекратить.

- Для лечения гастрита с рефлюксом желчи

По 250 мг 1 раз в день с некоторым количеством жидкости вечером перед сном. Обычно для лечения гастрита с рефлюксом желчи препарат принимать в течение 10-14 дней. Длительность применения зависит от состояния больного. Врач должен принимать решение о продолжительности лечения в каждом случае индивидуально.



• Для симптоматического лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ)

Суточная доза зависит от массы тела и варьирует от 750 мг до 1750 мг (14±2 мг/кг массы тела).

В первые 3 месяца лечения препарат нужно принимать, распределив суточную дозу на 3 приема в течение дня. При улучшении показателей функции печени суточную дозу можно принимать 1 раз в день вечером.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Распределение приема препарата			
		Первые 3 месяца			В дальнейшем
		Утро	День	Вечер	Вечер (1 раз в день)
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

Капсулы следует глотать целиком, запивая жидкостью. Необходимо соблюдать регулярность приема.

Использование препарата при первичном билиарном циррозе может быть неограниченным во времени.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях в начале лечения могут ухудшаться клинические симптомы, например, может усилиться зуд. Если это случилось, терапию следует продолжать, принимая по 250 мг в сутки, после чего постепенно повышать дозу (увеличивая еженедельно суточную дозу на 250 мг) до достижения назначенного режима дозирования.

Применение у детей

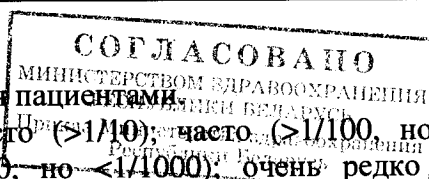
Холестериновые желчные камни и первичный билиарный цирроз очень редко встречается у детей. Отсутствуют данные об эффективности и безопасности в этой популяции. При необходимости доза должна подбираться в соответствии с массой тела.

Для детей с муковисцидозом в возрасте от 6 до 18 лет дозировка составляет 20 мг/кг/сут и распределяется на 2-3 приема, с последующим увеличением дозы до 30 мг/кг/сут, в случае необходимости.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Распределение приема препарата		
		Первые 3 месяца		
		Утро	День	Вечер
20 – 29	17 – 25	1	-	1
30 – 39	19 – 25	1	1	1
40 - 49	20 – 25	1	1	2
50 – 59	21 – 25	1	2	2
60 – 69	22 – 25	2	2	2
70 - 79	22 – 25	2	2	3
80 - 89	22 – 25	2	3	3
90 - 99	23 – 25	3	3	3
100 - 109	23 - 25	3	3	4
>110		3	4	4

Побочное действие

Урсаклин достаточно хорошо переносится пациентами. Частота побочных эффектов: очень часто (>1/10); часто (>1/100, но <1/10); нечасто (>1/1000, но < 1/100); редко (>1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000). При применении урсоедоксихолевой кислоты возможны следующие побочные эффекты:



Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, диспепсия, редко – боль в эпигастральной области и правом подреберье.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – кальцинирование камней, декомпенсация цирроза печени, которая исчезает после отмены препарата.

Реакции повышенной чувствительности: очень редко – зуд, аллергическая сыпь (крапивница).

При лечении первичного билиарного цирроза очень редко наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая частично регрессировала после прекращения лечения.

В случае появления любых необычных реакций следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Передозировка

Симптомы передозировки урсodeоксихолевой кислотой не известны. Абсорбция урсodeоксихолевой кислоты снижается по мере повышения дозы. В случае возникновения диареи следует уменьшить дозу, если же диарея продолжается, лечение должно быть прекращено. Лечение диареи – симптоматическое с восстановлением объема жидкости и баланса электролитов. При применении сверхмерного количества капсул рекомендуется промывание желудка, при необходимости – проведение симптоматической терапии.

Длительное использование высоких доз урсodeоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/день) у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (применение не по показаниям) сопровождалось большей частотой серьезных побочных эффектов.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или другим ингредиентам, входящим в состав данного лекарственного средства;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- непроходимость желчного тракта (окклюзия общего желчного протока или пузырного протока)
- сниженная сократимость желчного пузыря;
- частые эпизоды желчных колик;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков;
- детский возраст младше 6 лет;
- неудачная портоэнтеростомия или невосстановившийся ток желчи у детей с желчной атрезией.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие гидроксид алюминия и/или смектит (алюминия оксид), связывают урсodeоксихолевою кислоту в кишечнике, снижают ее всасывание и ослабляют эффективность. В случае необходимости одновременного лечения вышеперечисленными препаратами рекомендуется применять их за 2 часа до или после приема Урсаклина.

Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин, прогестины могут увеличивать насыщение желчи холестерином и снижать способность кислоты урсodeоксихолевой растворять холестериновые желчные конкременты.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев совместное применение УДХК (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило к небольшому повышению плазменных концентраций розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия и взаимодействия с другими статинами неизвестна.

В отдельных случаях Урсаклин может уменьшать всасывание ципрофлоксацина.

В отдельных случаях Урсаклин может уменьшать пиковые плазменные концентрации (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)

нитрендипина, антагониста кальция. Может потребоваться повышение дозы нитрендипина. УДХК влияет на метаболизм дапсона ферментами цитохрома P450 3A. Эти наблюдения согласуются с результатами, полученными *in vitro*, и могут указывать на способность урсodeоксихолевой кислоты индуцировать ферменты системы цитохрома P450 3A. Однако индукция не наблюдалась в тщательно спланированных исследованиях взаимодействия с бudesонидом, который является хорошо известным субстратом цитохрома P450 3A. Таким образом, следует соблюдать меры предосторожности в случае совместного применения препаратов, метаболизирующихся этим ферментом, и может потребоваться корректировка дозы.

Препарат может влиять на всасывание циклоспорина в кишечнике. Поэтому у пациентов, одновременно принимающих этот препарат, необходимо контролировать уровень циклоспорина и корректировать его дозы.

Меры предосторожности

Прием капсул Урсаклина следует проводить только под наблюдением врача.

При длительном (более 1 месяца) приеме Урсаклина каждые 4 недели в первые 3 месяца лечения, в дальнейшем - каждые 3 месяца следует проводить биохимический анализ крови для определения активности печеночных трансаминаз и гамма-глутамилтрансферазы. При сохранении повышенных показателей прием препарата следует отменить.

После полного растворения конкрементов рекомендуется продолжать лечение в течение, по крайней мере, 3 месяцев, для растворения остатков конкрементов, размеры которых слишком малы для их обнаружения.

Контроль эффективности лечения осуществляется каждые 6 месяцев путем проведения рентгенологического и ультразвукового исследования желчевыводящих путей с целью профилактики рецидивов холелитиаза.

Препарат не рекомендуется применять в случаях, если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновских снимках или в случаях кальциноза камней, слабой сократимости желчного пузыря или частых приступов билиарных колик.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях после начала лечения может ухудшаться состояние, что связано с усилением зуда. В этом случае дозу следует уменьшить до 250 мг в сутки и затем постепенно увеличить до рекомендуемой дозы.

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

В случае диареи следует уменьшить дозу. В случае устойчивой диареи лечение необходимо прекратить.

Несмотря на то, что Урсаклин не имеет возрастных ограничений в применении, детям в возрасте до 6 лет препарат не назначается из-за возможных затруднений при проглатывании капсул.

Во время лечения женщины детородного возраста должны применять эффективные негормональные методы контрацепции.

Применение при беременности и в период лактации

Женщинам репродуктивного возраста можно назначать лечение только при надежной контрацепции. Пациентки репродуктивного возраста, принимающие препарат для растворения камней в желчном пузыре, должны использовать эффективные негормональные методы контрацепции, так как гормональные оральные контрацептивы могут способствовать образованию желчных камней. Перед началом лечения следует исключить возможность беременности.

Не существует или существуют ограниченные данные при приеме урсodeоксихолевой кислоты во время беременности человека. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность на ранней стадии гестации. При введении урсodeоксихолевой кислоты в дозе 2000 мг/кг массы тела крысы у новорожденных выявлен порок развития хвоста. При исследовании на кроликах (урсodeоксихолиевая кислота в дозе 100 мг/кг) выявлен эмбриотоксический эффект.

Применение Урсаклина женщинами в период беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Решение о применении Урсаклина принимает лечащий врач.

Согласно последним данным уровень урсодеоксихолиевой кислоты, попадающей в грудное молоко, очень низкий, поэтому развитие побочных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, маловероятно. При необходимости назначения препарата в период лактации окончательное решение может быть принято только врачом.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Не оказывает влияния на способность управления транспортными средствами или механизмами.

Упаковка

Твердые желатиновые капсулы по 250 мг. По 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 или 4 контурные ячейковые упаковки № 14 или по 6 контурных ячейковых упаковок № 10 с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Республика Беларусь, 220141, г. Минск,

ул. академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп.3,

тел./факс 8(017) 268-63-64, e-mail: production@academpharm.by

Для сообщения о нежелательных явлениях/

нежелательных реакциях на сайте производителя <http://academpharm.by>

представлена электронная форма обращения

