МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по применению лекарственного препарата**

**для медицинского применения**

**УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА**

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:** ЛП-003465

**Торговое наименование препарата:** Урсодезоксихолевая кислота

**Международное непатентованное наименование:** Урсодезоксихолевая кислота

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав на одну капсулу:**

|  |  |
| --- | --- |
| *Активное вещество:* |  |
| Урсодезоксихолевая кислота | 250,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Крахмал кукурузный | 72,80 мг |
| Кремния диоксид коллоидный безводный | 1,60 мг |
| Магния стеарат | 0,60 мг |
| *Оболочка капсулы:* |  |
| Титана диоксид (Е171) | 1,92 мг |
| Желатин | 94,08 мг |

**Описание**

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гепатопротекторное средство

**Код АТХ:** А05АА02

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гиполипид-емическое и некоторое иммуномодулирующее действие. Обладая высокими полярными свойствами, урсодезоксихолевая кислота образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран (гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов ЖКТ), стабилизи-ровать их и делать невосприимчивыми к действию цитотоксичных мицелл. Уменьшая концентрацию токсичных для печеночной клетки желчных кислот и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, урсодезоксихолевая кислота эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Иммуностимулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных с первичным биллиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом, уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода. Урсодезоксихолевая кислота замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток (гепатоцитов, холангиоцитов и др.).

***Фармакокинетика***

Урсодезоксихолевая кислота абсорбируется в тонкой кишке за счет пассивной диффузии (около 90 %), а в подвздошной кишке посредством активного транспорта. Максимальная концентрация в плазме крови (Сmax) при приеме внутрь 50 мг через 30, 60, 90 мин –3,8 ммоль/л, 5,5 ммоль/л и 3,7 ммоль/л соответственно. Сmax достигается через 1-3 ч. Связь с белками плазмы высокая – до 96-99 %. Проникает через плацентарный барьер. При систематическом приеме урсодезоксихолевая кислота становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48 % от общего количества желчных кислот в крови. Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации урсодезоксихолевой кислоты в желчи.

Метаболизируется в печени (клиренс при первичном прохождении через печень) в тауриновый и глициновый конъюгаты. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. Около 50-70 % общей дозы препарата выводится желчью. Незначительное количество не всосавшейся урсодезоксихолевой кислоты поступает в толстый кишечник, где подвергается расщеплению бактериями (7‑дегидроксилирование); образующаяся литохолевая кислота частично всасывается из толстой кишки, но сульфатируется в печени и быстро выводится в виде сульфолитохолилглицинового и сульфолитохолил-тауринового конъюгата.

**Показания к применению**

* неосложненная желчекаменная болезнь (биллиарный сладж, растворение холестериновых желчных камней в желчном пузыре при функционирующем желчном пузыре; профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии);
* хронические гепатиты различного генеза;
* токсические (в том числе лекарственные) поражения печени;
* алкогольная болезнь печени;
* неалкогольный стеатогепатит;
* первичный билиарный цирроз печени;
* первичный склерозирующий холангит;
* муковисцидоз;
* дискинезия желчевыводящих путей;
* билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит.

**Противопоказания**

* гиперчувствительность;
* рентгенположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
* нефункционирующий желчный пузырь;
* желчно-желудочный свищ;
* острый холецистит;
* острый холангит;
* цирроз печени в стадии декомпенсации;
* острые инфекционные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника;
* выраженная печеночная и/или почечная недостаточность;
* обструкция желчевыводящих путей;
* эмпиема желчного пузыря;
* детский возраст до 3-х лет.

**С осторожностью**

Хотя урсодезоксихолевая кислота не имеет возрастных ограничений в применении, с осторожностью применяют препарат у детей в возрасте от 3-х до 4-х лет, т.к. возможно затруднение при проглатывании капсул.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Женщинам детородного возраста в период применения препарата рекомендуется применять негормональные средства контрацепции. Применение урсодезоксихолевой кислоты при беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Данные о выделении урсодезоксихолевой кислоты с грудным молоком в настоящее время отсутствуют. При необходимости применения урсодезоксихолевой кислоты в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

*При диффузных заболеваниях печени, желчекаменной болезни (холестериновые желчные камни и билиарный сладж)*: в суточной дозе от 10 мг/кг массы тела до 12‑15 мг/кг массы тела (2-5 капсул) непрерывно в течение длительного времени (от нескольких мес. до нескольких лет). При диффузных заболеваниях печени суточная доза препарата делится на 2‑3 приема, капсулы принимают вместе с едой. При желче-каменной болезни вся суточная доза принимается однократно на ночь. Продолжительность приема препарата для растворения камней – до полного растворения плюс еще 3 мес. для профилактики рецидивов камнеобразования.

Для растворения холестериновых камней желчного пузыря рекомендуемая доза урсодезоксихолевой кислоты составляет 10 мг на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует:

|  |  |
| --- | --- |
| Масса тела | Суточная доза |
| До 60 кг | 500 мг (2 капсулы) |
| 61-80 кг | 750 мг (3 капсулы) |
| 81-100 кг | 1000 мг (4 капсулы) |
| Свыше 100 кг | 1250 мг (5 капсул) |

*При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите*: по 250 мг (1 капсула) в сутки, перед сном. Курс лечения – от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости до 2-х лет.

*При холецистэктомии*, для профилактики повторного холелитиаза, рекомендуемая доза – 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких мес.

*При токсических, лекарственных поражениях печени, алкогольной болезни печени и атрезии желчных путей:* суточная доза по 10-15 мг/кг массы тела в 2‑3 приема. Курс лечения – 6‑12 мес. и более.

*При первичном билиарном циррозе:* по 10‑15 мг/кг/сут (при необходимости до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Курс лечения – от 6 мес. до нескольких лет.

Рекомендуется следующий режим дозирования:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Масса тела | Суточная доза | Утром | Днем | Вече-ром |
| 47-62 кг | 750 мг (3 капсулы) | 1 кап-сула | 1 кап-сула | 1 кап-сула |
| 63-78 кг | 1000 мг (4 капсулы) | 1 кап-сула | 1 кап-сула | 2 кап-сулы |
| 79-93 кг | 1250 мг (5 капсул) | 1 кап-сула | 2 кап-сулы | 2 кап-сулы |
| 94-109 кг | 1500 мг (6 капсул) | 2 кап-сулы | 2 кап-сулы | 2 кап-сулы |
| Свыше 100 кг | 1750 мг (7 капсул) | 2 кап-сулы | 2 кап-сулы | 3 кап-сулы |

*При первичном склерозирующем холангите*:

по 12‑15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Курс лечения – от 6 мес. до нескольких лет.

*При неалкогольном стеатогепатите:*

по 13‑15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Курс лечения – от 6 мес. до нескольких лет.

*При муковисцидозе:*

по 20-30 мг/кг/сут в 2‑3 приема. Курс лечения – от 6 мес. до нескольких лет.

Детям в возрасте старше 3-х лет препарат назначают индивидуально из расчета 10‑20 мг/кг/сут.

**Побочное действие**

Боль в спине, эпигастральной области и правом подреберье, тошнота, рвота, диарея (может быть дозозависимой), запор, преходящее (транзиторное) повышение активности «печеночных» трансаминаз, аллергические реакции, редко (>0,01 % и <0,1 %) – кальцинирование желчных камней, обострение ранее имевшегося псориаза, алопеция.

**Передозировка**

Случаев передозировки не выявлено. В случае передозировки проводят симптоматическое лечение.

# Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Колестимарин, колестипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или алюминия оксид, снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике и, таким образом, уменьшают ее всасывание и эффективность. Если же использование препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их нужно принимать минимум за 2 ч до приема препарата урсодезоксихолевой кислоты.

Урсодезоксихолевая кислота может усилить всасывание циклоспорина из кишечника. Поэтому у больных, принимающих циклоспорин, врач должен проверить концентрацию циклоспорина в крови и скорректировать дозу циклоспорина в случае необходимости.

В отдельных случаях урсодезоксихолевая кислота может снижать всасывание ципрофлоксацина.

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

**Особые указания**

Для успешного растворения необходимо, чтобы камни были чисто холестериновые, размером не более 15-20 мм, желчный пузырь заполнен камнями не более чем на половину и желчевыводящие пути полностью сохраняли свою функцию.

При назначении с целью растворения желчных камней необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, γ‑глутаминтрансферазы, концентрации билирубина. Холецистографию следует проводить каждые 4 недели в первые 3 мес. лечения, в дальнейшем – каждые 3 мес. Контроль эффективности лечения проводить каждые 6 мес. в ходе УЗИ в течение первого года терапии.

При сохранении повышенных показателей препарат следует отменить. После полного растворения конкрементов рекомендуется продолжить применение в течение по крайней мере 3 мес., для того чтобы способствовать растворению остатков конкрементов, размеры которых слишком малы для их обнаружения и для профилактики рецидива камнеобразования. Если в течение 6-12 мес. после начала терапии частичного растворения конкрементов не произошло, маловероятно, что лечение будет эффективным. Обнаружение во время лечения не визуализируемого желчного пузыря является свидетельством того, что полного растворения конкрементов не произошло, и лечение следует прекратить.

# Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами

Не имеется данных о влиянии урсодезоксихолевой кислоты на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

**Форма выпуска**

Капсулы 250 мг. По 10 капсул в контурной ячейковой

упаковке. По 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия

Юридический адрес: 249036, Калужская обл.,

г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Тел./факс: (48439) 6-47-41, 6-35-84, 6-65-35;

e‑mail: obninsk@mirpharm.ru

**Производитель**

1) ABC Фармацойтичи С.п.А. (ABC Farmaceutichi S.P.A.), Италия

Адрес места производства: Виа Кантоне Моретти, 29 (местность Локалита Сан Бернардо), 10090, Ивреа (Турин)

2) ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия

Адрес места производства: 249036, Калужская обл.,

г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103, зд. 107

**Фасовщик/ Упаковщик/ Выпускающий контроль качества**

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия

Адрес места производства: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103, зд. 107