



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ УРСОСАН® ФОРТЕ

Торговое название: Урсосан® форте

Действующее вещество (МНН): урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: 500 мг кислоты урсодезоксихолевой (УДХК)

вспомогательные вещества (ядро): крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

вспомогательные вещества (оболочка): опадрай белый (03B28796): гипромеллоза 6, титана диоксид (Е 171), макрогол 400, вода очищенная

Описание: таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета с разделительной поперечной риской.

Фармакотерапевтическая группа: средство для растворения желчных камней.

Код АТХ: А05АА02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и некоторое иммуномодулирующее действие. Обладая высокими полярными свойствами, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) встраивается в мембрану гепатоцита, холангиоцита и эпителиоцита желудочно-кишечного тракта, стабилизирует ее структуру и защищает клетку от повреждающего действия солей токсичных желчных кислот, снижая таким образом их цитотоксический эффект. Образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Уменьшая концентрацию и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. При холестазе активирует Ca^{2+} -зависимую альфа-протеазу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию токсичных желчных кислот (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), концентрации которых у больных с хроническими заболеваниями печени повышены. Конкурентно снижает всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их «фракционный» оборот при энтерогепатической циркуляции, индуцирует холерез, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; способствует постепенному распаду холестериновых желчных камней, что достигается преимущественно за счет дисперсии холестерина и формирования жидких кристаллов; уменьшает литогенный индекс желчи, увеличивает в ней концентрацию желчных кислот. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов гистосовместимости – HLA-1 – на мембранах гепатоцитов и HLA-2 – на холангиоцитах,

нормализации естественной киллерной активности лимфоцитов, образованием интерлейкина-2, уменьшении количества эозинофилов, подавлении иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь – IgM. Задерживает прогрессирование фиброза. Регулирует процессы апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика

УДХК абсорбируется в тонкой кишке за счет пассивной диффузии (около 90%), а в подвздошной кишке посредством активного транспорта. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) при приеме внутрь 50 мг через 30, 60, 90 минут – 3,8 ммоль/л, 5,5 ммоль/л и 3,7 ммоль/л, соответственно. Время достижения максимальной концентрации в плазме (TC_{max}) достигается через 1-3 часа. Связь с белками плазмы высокая – до 96-99%. Проникает через плацентарный барьер. При систематическом приеме препарата УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови. 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 с желчью. Незначительное количество невсосавшейся УДХК поступает в толстую кишку, где подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилирование); образующаяся литохолевая кислота частично всасывается из толстой кишки, но сульфатируется в печени и быстро выводится в виде сульфолитохолилглицинового или сульфолито-холилтауринового конъюгата.

Показания к применению

- Желчнокаменная болезнь (ЖКБ): билиарный сладж; растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре у больных с высоким операционным риском и у больных после литотрипсии. Условием успешности лечения является функционирующий желчный пузырь и присутствие чистых радиотранспарантных холестериновых камней, диаметр которых не превышает 15 мм; профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии.

Холестатические заболевания печени различного генеза, в том числе:

- Первичный билиарный цирроз I и II стадия.
- Первичный склерозирующий холангит.
- Гепатит (хронический и острый вирусный, атипичные формы хронического аутоиммунного).
- Неалкогольная жировая болезнь печени. Неалкогольный стеатогепатит.
- Токсические поражения печени (в том числе алкогольные, лекарственные).
- Билиарная диспепсия.
- Желчный рефлюкс-гастрит и эзофагит.
- Муковисцидоз.
- Дискинезия желчевыводящих путей.
- Хронический описторхоз.

Способ применения и дозы

Способ применения:

Внутрь, во время или после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Для обеспечения рекомендованной дозировки таблетку следует делить пополам, разламывая по риске. Сегменты, сломанные неправильно, не должны использоваться. При удерживании сегмента в полости рта ощущается горький вкус. Урсодезоксихолевая кислота не имеет возрастных ограничений в применении, однако детям в возрасте до 3 лет не рекомендуется применять препарат в данной лекарственной форме. Принимать регулярно.

Доза и продолжительность лечения определяются индивидуально и зависят от показаний, тяжести состояния больного. Расчет суточного количества таблеток в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата на 1 кг массы тела (мг/кг/сут)

- Для растворения желчных камней у взрослых и для лечения состояний, возникших по причине застоя желчи, рекомендуемая доза составляет от 1 до 3 таблеток, покрытых пленочной оболочкой ежедневно в зависимости от веса пациента (10 мг/кг/сутки).

Масса тела (кг)	Количество таблеток, покрытых пленочной оболочкой препарата Урсосан® Форте, 500 мг (мг)
До 60	1
61 -80	1 ½ табл
81-100	2
Более 100	2

Обычно принимается однократно вечером.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока 2 последовательные холецистограммы и/или УЗИ с интервалом 4-12 недель не покажут отсутствие желчных камней. В случае если камни в желчном пузыре не уменьшаются в размере после 12 месяцев лечения, препарат следует отменить. Для профилактики повторного образования камней рекомендуется применение препарата в течение нескольких месяцев после растворения камней.

Для профилактики повторного холелитиаза после холецистэктомии назначают по 250 мг (½ таблетки, покрытые пленочной оболочкой) 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев.

- После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза – 8-10 мг/кг/сут в течение нескольких месяцев.
- При дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу средняя суточная доза составляет 10 мг/кг в 2 приема в течение от 2 недель до 2 месяцев. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить.
- При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите – по 250 мг (½ таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в сутки, перед сном. Курс лечения – от 10 - 14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.
- Холестатические заболевания печени различного генеза, в том числе, Первичный билиарный цирроз I и II стадия, Первичный склерозирующий холангит.

Средняя суточная доза составляет 1 ½ - 3 ½ таблетки, покрытые пленочной оболочкой (14 ± 2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела).

В течение первых трех месяцев лечения следует распределять прием Урсосан® Форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в течение дня. В случае ухудшения клинических симптомов в начале лечения (усиление зуда) лечение следует продолжить, принимая по ½ Урсосан® Форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (увеличивая суточную дозу еженедельно на ½ таблетки, покрытые пленочной оболочкой) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

- При хронических гепатитах различного генеза (вирусные, токсические, лекарственные и др.), хроническом вирусном гепатите, неалкогольной жировой болезни печени, в том числе неалкогольном стеатогепатите, алкогольной болезни печени средняя суточная доза составляет 10-15 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

Для удобства дозирования можно использовать следующие данные:

Масса тела (кг)		Суточная доза (мг/кг массы тела)			Урсосан® Форте 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	
		Первые 3 месяца			далее	
		утро	обед	вечер	вечер (один раз в день)	
47 - 62	½	½	½	1 ½		
63 - 78	½	½	1	2		
79 - 93	½	1	1	2 ½		
94 - 109	1	1	1	3		
свыше 110	1	1	1 ½	3½		

Детская популяция (6-18 лет)

Гепатобилиарное нарушение при кистозном фиброзе (муковисцидозе)

Дети с кистозным фиброзом в возрасте от 6 до 18 лет: 20 мг/кг/день в 2-3 разделенных дозах, с дальнейшим увеличением дозы до 30 мг/кг/день при необходимости.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Урсосан® Форте 500 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой		
		утро	обед	вечер
20 - 29	17 - 25	½	-	½
30 - 39	19 - 25	½	½	½
40 - 49	20 - 25	½	½	1
50 - 59	21 - 25	½	1	1
60 - 69	22 - 25	1	1	1
70 - 79	22 - 25	1	1	1 ½
80 - 89	22 - 25	1	1 ½	1 ½
90 - 99	23 - 25	1 ½	1 ½	1 ½
100 - 109	23 - 25	1 ½	1 ½	2
свыше 110		1 ½	2	2

Побочные действия

Частота встречаемости побочных эффектов (количество случаев/число наблюдений) представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой часто наблюдались диарея или пастообразный стул.

При лечении первичного билиарного цирроза очень редко отмечалась сильная боль в верхней части живота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой в очень редких случаях наблюдалось кальцинирование желчных камней.

При лечении первичного билиарного цирроза на поздних стадиях в очень редких случаях отмечалась декомпенсация цирроза печени, которая регрессировала после прекращения лечения.

Со стороны кожи и подкожных тканей
В очень редких случаях может наблюдаться крапивница.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к желчным кислотам или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата
 - острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков
 - непроходимость желчных протоков (непроходимость общего желчного протока или пузырного желчного протока)
 - частые приступы желчных колик
 - рентгенположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- Детская популяция*
- портознтеростомия, не приведшая к успешному результату, или если не был восстановлен достаточный проток желчи у детей с атрезией желчных протоков

Лекарственные взаимодействия

Урсосан® Форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не следует назначать одновременно с холестираминном, холестиполом или антацидами, содержащими гидроксид алюминия и/или смектит (оксид алюминия), поскольку эти препараты вяжут УДХК в кишечнике и, следовательно, подавляют его всасывание и эффективность. Принимать данные препараты следует не раньше, чем за 2 часа до, или же 2 часа после приема Урсосан® Форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Урсосан® Форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, может повлиять на всасывание циклоспорина из кишечника, что требует проведения мониторинга концентрации циклоспорина в плазме крови, а при необходимости – коррекции его режима дозирования.

В отдельных случаях урсодезоксихолевая кислота может снижать абсорбцию ципрофлоксацина.

Одновременный прием УДХК (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило к в легкой степени повышению уровня розувастатина в плазме. Клиническая релевантность этого взаимодействия, в том числе и в отношении других статинов, неизвестна.

Есть данные о том, что УДХК снижает пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) и площадь под фармакинетической кривой (AUC) антагониста кальция нитрендипина, что требует проведения мониторинга концентрации нитрендипина. Не исключается необходимости увеличения дозы нитрендипина. Имеются данные о том, что взаимодействие УДХК и дапсона приводит к снижению эффекта последнего.

Эти наблюдения, могут свидетельствовать о потенциале УДХК к индуцированию цитохромных ферментов P450 3A. Однако, индукция не наблюдалась в ходе тщательного исследования взаимодействия УДХК с будесонидом, известным как цитохромный субстрат P450 3A.

Некоторые лекарственные препараты, такие как эстрогены, прогестогены (пероральные контрацептивы), неомицин, клофибрат, могут увеличивать холелитиаз, оказывая тем самым противоположный эффект способности урсодезоксихолевой кислоты растворять холестериновые желчные конкременты.

Особые указания

Урсосан® Форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой следует принимать по назначению врача.

В течение первых трех месяцев лечения врач должен проверять показатели функции печени АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) и ГГТ (γ-GT) каждые 4 недели и, впоследствии, каждые 3 месяца. Наряду с тем, что это позволит выявить в массе пациентов, проходящих лечение, лиц, реагирующих и не реагирующих на лечение, это также позволит выявить на

раннем этапе потенциальное повреждение печени, в особенности, у пациентов на поздней стадии ПБЦ.

При использовании для растворения холестериновых желчных камней:

Для оценки прогресса лечения, а также для своевременного выявления какого-либо обызвествления желчных камней, в зависимости от размера камня, необходимо визуализировать желчный пузырь (оральная холецистография) - общий вид и окклюзия в положении стоя и лежа на спине (проверка при помощи УЗИ) спустя 6-10 месяцев после начала лечения.

Если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновском снимке или же при обызвествленных желчных камнях, нарушениях сократительной способности желчного пузыря или частых эпизодах билиарных колик не следует применять Урсосан® Форте.

При использовании для лечения поздней стадии первичного билиарного цирроза:

В очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени с частичной регрессией после прекращения лечения.

У пациентов с ПБЦ в редких случаях в начале лечения может иметь место ухудшение клинических симптомов, т.е. может усугубляться зуд. В таком случае следует снизить дозировку до 250 мг (1/2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в день и постепенно ее увеличивать до рекомендуемой дозы, указанной в разделе "Способ применения и дозы".

В случае диареи, дозу следует уменьшить, а в случаях непрекращающейся диареи лечение следует отменить.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные о влиянии на рождаемость после лечения УДХК отсутствуют. Данные о применении урсодезоксихолевой кислоты у беременных пациенток отсутствуют, либо ограничены. Есть данные о наличии тератогенного действия в течение ранней фазы беременности. Применение УДХК в период беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов у плода или новорожденного (адекватных и строго контролируемых исследований применения урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин не проводилось). Женщины детородного возраста должны принимать препарат, только на фоне использования надежных средств контрацепции.

Рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции, или с низким содержанием эстрогенов. У пациентов, принимающих Урсосан® Форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг в целях растворения желчных камней следует использовать негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные противозачаточные средства могут способствовать образованию камней. Возможность беременности, должна быть исключена до начала лечения.

Согласно нескольким подтвержденным случаям, концентрация урсодезоксихолевой кислоты в молоке кормящих женщин невелика; возникновение нежелательных реакций у детей на фоне кормления грудью маловероятно.

Передозировка

В случае передозировки может возникнуть диарея. При установившейся длительной диарее терапию препаратом следует прекратить.

Другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку резорбция урсодезоксихолевой кислоты ухудшается по мере увеличения дозы, что приводит к повышенной ее экскреции с фекалиями.

Лечение – симптоматическое.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Форма выпуска

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 5, 6, 9 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку

В продаже не обязательно должны присутствовать все виды упаковок

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.

Телчска 377/1, Михле, 140 00 Прага 4, Чешская Республика.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ООО "PROMEDCS SA"

Республика Узбекистан, г.Ташкент, Яккасарайский район, ул. Шота Руставели, 53б