

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 12 » _____ февраля 2018 г.
№ N013516

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
УРСОЛИЗИН**

Торговое название

Урсолизин

Международное непатентованное название

Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма

Капсулы 150 мг и 300 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество – урсодезоксихолевая кислота 150 мг или 300 мг,
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный,
состав желатиновой капсулы: титана диоксид (Е 171), желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы белого цвета. Содержимое капсул – белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ А05АА02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После перорального приема урсодезоксихолевая кислота абсорбируется в желудочно-кишечном тракте как путем пассивной диффузии в тощей и ободочной кишках, так и за счет активного транспорта в подвздошной

кишке. Урсодезоксихолевая кислота метаболизируется преимущественно в печени и выводится в конъюгированной форме с желчью путем энтерогепатической рециркуляции и частично – с фекалиями.

Фармакодинамика

Урсодезоксихолевая кислота – это желчная кислота, которая физиологически вырабатывается в кишечнике человека из холевой или хенодезоксихолевой кислот. Урсодезоксихолевая кислота снижает содержание холестерина в желчи за счет подавления его синтеза и секреции печенью, а также ингибирует кишечную абсорбцию холестерина. Терапевтическая эффективность препарата обусловлена его способностью нормализовать холепэтическую функцию, снижать литогенность желчи, предотвращать образование желчных конкрементов и способствовать растворению уже имеющихся холестериновых желчных камней.

Обладая выраженными 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, стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию цитотоксичных мицелл.

Урсодезоксихолевая кислота устраняет диспептические симптомы, сопровождающие гепатобилиарные патологии, и применяется при холестатических заболеваниях печени.

Доступен долгосрочный, почти 10-летний, опыт применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении детей с гепатобилиарными нарушениями, связанными с муковисцидозом. Имеются данные о том, что применение урсодезоксихолевой кислоты может уменьшить пролиферацию в желчных протоках, остановить прогрессирование гистологических изменений и даже способствует обратному развитию гепатобилиарных изменений при условии начала лечения на ранних стадиях муковисцидоза. Для достижения большей эффективности лечение с применением урсодезоксихолевой кислоты следует начинать сразу же после постановки диагноза муковисцидоза.

Показания к применению

- для растворения холестериновых рентгенонегативных камней желчного пузыря, не превышающих 15 мм в диаметре, при функционирующем желчном пузыре
- для лечения билиарного рефлюкс-гастрита
- для лечения первичного билиарного цирроза печени при отсутствии признаков декомпенсации в составе комплексной терапии
- для лечения гепатобилиарных нарушений, связанных с муковисцидозом у детей от 6 до 18 лет

Способ применения и дозы

Для растворения холестериновых желчных камней

Дозу препарата подбирают индивидуально. Обычно суточная доза препарата составляет 10 мг/кг массы тела. Капсулы рекомендуется принимать один раз в день перед сном, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды.

Продолжительность лечения для растворения имеющихся конкрементов составляет 6-24 месяцев. Если после 12 месяцев лечения уменьшения размеров желчных камней не наблюдается, то дальнейшее продолжение терапии нецелесообразно. Каждые 6 месяцев следует контролировать эффективность терапии с помощью ультразвукового или рентгенологического исследования. Для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни рекомендуется продолжать прием препарата на протяжении 3-4 месяцев после растворения имеющихся конкрементов.

Для лечения билиарного рефлюкс-гастрита

Доза препарата и длительность лечения определяются врачом для каждого пациента индивидуально. Обычно назначают прием 1 капсулы в сутки вечером перед сном на протяжении 10-14 дней.

Для симптоматического лечения первичного билиарного цирроза

Суточная доза препарата подбирается врачом индивидуально в зависимости от массы тела больного и обычно составляет 14 ± 2 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг массы тела. Капсулы следует принимать, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

На протяжении первых 3 месяцев лечения рекомендуется делить суточную дозу на 2-3 приема. При улучшении показателей печеночной функции дозу препарата можно принимать разово вечером. Терапию можно проводить неограниченно долго.

Гепатобилиарные нарушения, связанные с муковисцидозом

Для детей с муковисцидозом в возрасте от 6 до 18 лет суточную дозу 20 мг/кг делят на 2-3 приема. Возможно дальнейшее увеличением дозы до 30 мг/кг/день при необходимости.

Побочные действия

Побочные реакции, связанные с применением урсодезоксихолевой кислоты, перечислены ниже согласно частоте их возникновения: 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 ($<1/10000$).

Часто

- пастообразный стул
- диарея

Очень редко

- сильные боли с локализацией в правом подреберье во время лечения первичного билиарного цирроза
- кальцинирование желчных камней

- декомпенсация цирроза печени при лечении первичного билиарного цирроза на поздних стадиях заболевания, частично регрессирующая после отмены препарата
- крапивница

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу, желчным кислотам или вспомогательным компонентам препарата
- рентгеноположительные (кальцинированные) желчные камни
- непроходимость желчных протоков (общего желчного или пузырного протоков)
- частые эпизоды печеночных колик
- нарушения сократимости желчного пузыря
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчевыводящих путей или кишечника, в т.ч. эмпиема желчного пузыря
- неудачные результаты портоэнтеростомии или отсутствие адекватного желчного оттока у детей с атрезией желчных протоков

Лекарственные взаимодействия

Урсолизин не следует назначать одновременно с холестираминем, колестиполом или антацидными препаратами, содержащими гидроксид или оксид алюминия (смектит), поскольку эти препараты в кишечнике связывают урсодезоксихолевую кислоту и, таким образом, ингибируют ее абсорбцию и снижают эффективность терапии. При необходимости эти препараты нужно принимать, по меньшей мере, с 2-часовым интервалом до или после приема Урсолизина.

Урсодезоксихолевая кислота может повышать абсорбцию циклоспорина из кишечника. Поэтому при проведении такой комбинированной терапии следует контролировать сывороточный уровень циклоспорина и при необходимости регулировать его дозу.

В отдельных случаях урсодезоксихолевая кислота может снижать абсорбцию ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании одновременный прием урсодезоксихолевой кислоты (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводил к некоторому повышению уровней розувастатина в плазме крови здоровых добровольцев. Клиническое значение этого взаимодействия и подобных взаимодействий с другими статинами неизвестно.

Было показано, что у здоровых добровольцев урсодезоксихолевая кислота снижает значения максимальных концентраций в плазме крови (C_{max}) и значений площади под кривой (AUC) нитрендипина – антагониста кальция. Рекомендуется тщательно контролировать последствия одновременного применения нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты. В таких случаях может потребоваться повышение дозы нитрендипина. Также имеется информация о взаимодействии урсодезоксихолевой кислоты и дапсона, которое приводит к снижению его

терапевтической эффективности. Эти данные указывают на возможную индукцию урсодезоксихолевой кислотой изоферментов цитохрома P450 3A, хотя это не было подтверждено в контролируемых клинических исследованиях.

Эстрогены и некоторые гиполипидемические препараты, такие как клофибрат, могут способствовать образованию желчных конкрементов и, таким образом, снижать эффективность урсодезоксихолевой кислоты при растворении желчных камней.

Особые указания

На протяжении первых 3 месяцев лечения через каждые 4 недели следует контролировать функциональные параметры печени и определять уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); далее такие тесты рекомендуется проводить через каждые 3 месяца. Такой мониторинг позволяет установить больных с первичным билиарным циррозом, отвечающих на проведение терапии, а также провести раннее выявление возможного ухудшения печеночной функции, особенно у пациентов с первичным билиарным циррозом на поздних стадиях заболевания.

Для оценки терапевтического эффекта и своевременного выявления возможного кальцинирования конкрементов через 6-10 месяцев после начала лечения, в зависимости от размера камней, следует проводить исследование общего вида желчного пузыря (оральная холецистография) и диагностику возможной окклюзии желчных протоков в положении стоя и лежа на спине (ультразвуковое исследование).

Урсолизин не следует назначать при невозможности получения холецистограммы желчного пузыря, при наличии кальцинированных камней, при нарушениях сократимости желчного пузыря или частых печеночных коликах.

Пациентки, принимающие Урсолизин для растворения холестериновых желчных камней, должны использовать эффективные негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные контрацептивы могут способствовать образованию желчных конкрементов.

При применении урсодезоксихолевой кислоты для лечения первичного билиарного цирроза на поздних стадиях заболевания очень редко наблюдались случаи декомпенсации цирроза печени, которая частично регрессировала после отмены препарата.

В редких случаях у пациентов с первичным билиарным циррозом в начале лечения могут ухудшаться симптомы заболевания, например, усиливаться зуд. В таких случаях следует уменьшить дозу урсодезоксихолевой кислоты до одной капсулы в день и потом постепенно увеличивать суточную дозу препарата до достижения назначенной дозы.

В случае развития диареи следует уменьшить дозу препарата, а в случае стойкой диареи лечение следует прекратить.

Беременность и лактация

Достаточных данных о применении урсодезоксихолевой кислоты во время беременности не получено. Исследования на животных свидетельствуют о наличии тератогенного действия во время начального периода беременности.

До начала лечения препаратом следует исключить беременность. Женщинам репродуктивного возраста препарат можно назначать только при условии применения надежных средств контрацепции – рекомендуется применение негормональных или содержащих низкие дозы эстрогенов контрацептивов. Однако, при растворении желчных камней пациенткам следует использовать эффективные негормональные методы контрацепции, поскольку оральные гормональные контрацептивы могут способствовать образованию конкрементов.

Согласно нескольким задокументированным случаям, в грудное молоко женщин, кормящих грудью, попадают очень незначительные количества урсодезоксихолевой кислоты, поэтому у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, появление побочных реакций не ожидается.

Данные о влиянии урсодезоксихолевой кислоты на фертильность человека отсутствуют.

Дети

Принципиальные возрастные ограничения для применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты отсутствуют. Но детям с массой тела меньше 47 кг и/или пациентам, испытывающим трудности с глотанием капсул, рекомендуется применять препараты урсодезоксихолевой кислоты в другой лекарственной форме (например, суспензия для приема внутрь).

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

В случае передозировки препарата возможно развитие диареи. В целом, развитие других симптомов передозировки маловероятно, т.к. при увеличении принятой дозы абсорбция урсодезоксихолевой кислоты снижается и повышается ее выведение с фекалиями.

При передозировке проведение специфической терапии не требуется; последствия диареи следует лечить симптоматически с помощью регидратации и замещения электролитов.

Дополнительная информация об отдельных группах пациентов

Длительная терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/день) пациентов с первичным склерозирующим холангитом (применение по незарегистрированному показанию) была связана с более высокой частотой серьезных побочных реакций.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

По 2 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Митим С.р.л. / Mitim S.r.l.

Виа Каччамали, 34-36-38 – 25125 Брешиа, Италия (Via Sacciamali, 34-36-38 – 25125 Brescia, Italy)

Владелец регистрационного удостоверения

Магис Фармасьютичи С.р.л., Брешиа, Италия (Magis Farmaceutici S.r.l., Brescia, Italy)

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Nova East Pharm Kazakhstan (Нова Ист Фарм Казахстан)»

Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Панфилова 98, офис 507

Телефон: +7 (727) 221 90 91

E-mail: office@eastpharm.eu