



ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

УРСОСАН® ФОРТЕ (URSOSAN® FORTE)

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-003388

Торговое наименование: УРСОСАН® ФОРТЕ

Международное непатентованное наименование: урсодезоксихолевая кислота

Химическое наименование: 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-овая кислота

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество

Урсодезоксихолевая кислота 500,00 мг

Вспомогательные вещества (ядро)

Крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, карбоксиметил-крахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Вспомогательные вещества (оболочка)

Опадрай белый 03В28796, содержащий гипромеллозу 6, титана диоксид, макрогол 400

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы, с насечкой с одной стороны и глубокой разделяющей риской с другой стороны. На изломе белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство

Код АТХ: А05АА02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гипохолестеринемическое и 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 липофильными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при холестатических заболеваниях печени и билиарном рефлюкс-гастрите.

При холестазах УДХК активирует Ca^{2+} -зависимую альфа-протеазу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию токсичных желчных кислот (хенодзоксихоловой, литохоловой, дезоксихоловой и др.), концентрации которых у больных с хроническими заболеваниями печени повышены. Уменьшая их концентрацию и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. Конкурендно 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 мобилизации холестерина из желчных камней; уменьшает литогенный индекс желчи, увеличивает в ней концентрацию желчных кислот. Результатом является частичное или полное растворение холестериновых желчных камней.

Вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие.

Иммуномодулирующее действие УДХК обусловлено угнетением экспрессии антигенов гистосовместимости – HLA-1 – на мембранах гепатоцитов и HLA-2 – на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности Т-лимфоцитов, образованием интерлейкина-2, уменьшением количества эозинофилов, подавлением иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь – IgM; регуляцией апоптоза гепатоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. Задерживает прогрессирование фиброза. Регулирует процессы апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта.

Педиатрическая популяция

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

Согласно данным клинических отчетов, имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения урсодзоксихоловой кислотой педиатрических больных, страдающих гепатобилиарной болезнью, связанной с муковисцидозом (CFAND). Имеются данные о том,

что терапия урсодезоксихолевой кислотой способна снижать пролиферацию желчных протоков, замедлять развитие повреждений, выявляемых при гистологическом исследовании, и даже способствовать обратному развитию изменений гепатобилиарной системы в случае, если терапия начинается на ранних стадиях CFAND. В целях оптимизации эффективности лечения терапию урсодезоксихолевой кислотой следует начинать как можно раньше после установленного диагноза CFAND.

Фармакокинетика

После приема внутрь УДХК быстро абсорбируется в тощей кишке и в проксимальной части подвздошной кишки посредством пассивной диффузии, а в дистальной части подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Всасывается примерно 60-80 %.

При систематическом приеме препарата урсодезоксихолевая кислота становится основной желчной кислотой в сыворотке крови. В зависимости от суточной дозы, вида заболевания или состояния печени, в желчи накапливается большее или меньшее количество УДХК. В то же время наблюдается относительное уменьшение содержания других более липофильных желчных кислот.

Метаболизируется в печени (клиренс при «первичном прохождении» через печень составляет до 60 %) в тауриновый и глициновый конъюгаты. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. Около 50-70 % общей дозы препарата выводится с желчью. Незначительное количество невсосавшейся в тонком отделе кишечника УДХК поступает в толстую кишку, где подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилирование) с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислот. Литохолевая кислота гепатотоксична, у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. В организме человека она всасывается лишь в небольшом количестве, сульфатируется в печени в сульфолитохолилглициновый или сульфолитохолилтауриновый конъюгат и, таким образом, детоксицируется перед экскрецией в желчь и выведением с калом. Период полувыведения урсодезоксихолевой кислоты составляет 3,5-5,8 дней.

Показания к применению

- Неосложненная желчнокаменная болезнь (ЖКБ): билиарный сладж; растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре;
- хронические гепатиты различного генеза (токсические, лекарственные и др.);
- холестатические заболевания печени различного генеза, в том числе первичный билиарный цирроз (при отсутствии признаков декомпенсации), первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз (муковисцидоз);
- неалкогольная жировая болезнь печени, в том числе неалкогольный стеатогепатит;

- алкогольная болезнь печени;
- дискинезии желчевыводящих путей;
- билиарный рефлюкс-гастрит.

Противопоказания

- Рентгенположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- нарушение сократительной способности желчного пузыря;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков;
- окклюзия желчевыводящих путей (окклюзия общего желчного или пузырного протоков);
- частые эпизоды желчной колики;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженная печеночная и/или почечная недостаточность;
- повышенная чувствительность к активному и вспомогательным компонентам препарата или другим желчным кислотам.

Педиатрическая популяция

Неудачно выполненная портоэнтеростомия или случаи отсутствия восстановления нормального потока желчи у детей с атрезией желчевыводящих путей.

Урсодезоксихолевая кислота не имеет возрастных ограничений в применении, однако детям в возрасте до 3 лет не рекомендуется применять препарат в данной лекарственной форме. Не рекомендуется и тем, у кого проблемы с проглатыванием таблеток.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

По данным исследований на животных урсодезоксихолевая кислота не оказывает влияния на фертильность. Данные о влиянии лечения урсодезоксихолевой кислотой на фертильность у человека отсутствуют.

Применение препарата женщинами, обладающими детородным потенциалом, возможно только, если они используют надежные методы контрацепции.

Рекомендуется использовать негормональные противозачаточные средства, либо пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре. До начала лечения следует исключить возможную беременность.

Беременность

Адекватных и строго контролируемых исследований применения урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности на ранней стадии беременности.

Во время беременности УРСОСАН®*ФОРТЕ* использоваться не должен. Применение препарата УРСОСАН®*ФОРТЕ* в период беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов у плода или новорожденного.

Грудное вскармливание

Согласно данным нескольких документально подтвержденных случаев, уровень урсодезоксихолевой кислоты в грудном молоке у женщин очень низок и поэтому возникновение побочных реакций у детей при грудном вскармливании не ожидается.

Способ применения и дозы

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.

Для растворения холестериновых желчных камней средняя суточная доза препарата составляет 10 мг/кг массы тела, что соответствует:

Масса тела (кг)	Суточная доза (таблетки)
до 60	1 табл.
61-80	1½ табл.
81-100	2 табл.
более 100	2½ табл.

В течение первых 3 месяцев лечения, суточную дозу следует разделить на несколько приемов. Для растворения желчных камней обычно требуется 6-24 месяцев. Если после 12 месяцев лечения размер камней не уменьшается, то лечение следует прекратить.

Эффективность лечения следует оценивать каждые 6 месяцев при ультразвуковом исследовании или рентгенографии. В ходе промежуточного обследования следует оценить, не произошло ли обызвествление камней за истекший период. В случае обызвествления камней, лечение следует прекратить.

Для профилактики повторного образования камней рекомендуется применение препарата в течение нескольких месяцев после растворения камней.

При хронических гепатитах различного генеза (токсические, лекарственные и др.), 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.

При холестатических заболеваниях печени различного генеза, в том числе первичном билиарном циррозе (при отсутствии признаков декомпенсации) суточная доза зависит от массы тела и колеблется от 1 ½ до 3 ½ таблеток (14 ± 2 мг УДХК на 1 кг массы тела). В течение первых трех месяцев лечения следует распределять прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки в течение дня. При улучшении значений печеночных проб суточную дозу можно принимать один раз в день вечером.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Разовая доза (таблетки), 500 мг			
		первые 3 месяца			в последующем
		утро	день	вечер	вечер (однократный прием)
47-62	12-16	½ табл.	½ табл.	½ табл.	1½ табл.
63-78	13-16	½ табл.	½ табл.	1 табл.	2 табл.
79-93	13-16	½ табл.	1 табл.	1 табл.	2½ табл.
94-109	14-16	1 табл.	1 табл.	1 табл.	3 табл.
>110	-	1 табл.	1 табл.	1½ табл.	3½ табл.

Применение препарата УРСОСАН® ФОРТЕ для лечения первичного билиарного цирроза может продолжаться в течение неограниченного времени.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях клинические симптомы могут ухудшаться в начале лечения, например, может участиться зуд. В этом случае лечение следует продолжить, принимая по ½ таблетки ежедневно, далее следует постепенно повышать дозу (увеличивая суточную дозу еженедельно на ½ таблетки) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Первичный склерозирующий холангит – суточная доза 12-15 мг/кг; при необходимости доза может быть увеличена до 20 мг/кг в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет (см. раздел «Особые указания»).

Муковисцидоз (в составе комплексной терапии) – суточная доза составляет 20 мг/кг в 2-3 приема, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг при необходимости.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Разовая доза (таблетки), 500 мг		
		утро	день	вечер
20-29	17-25	½ табл.	-	½ табл.
30-39	19-25	½ табл.	½ табл.	½ табл.
40-49	20-25	½ табл.	½ табл.	1 табл.
50-59	21-25	½ табл.	1 табл.	1 табл.
60-69	22-25	1 табл.	1 табл.	1 табл.
70-79	22-25	1 табл.	1 табл.	1½ табл.
80-89	22-25	1 табл.	1½ табл.	1½ табл.
90-99	23-25	1½ табл.	1½ табл.	1½ табл.
100-109	23-25	1½ табл.	1½ табл.	2 табл.
>110		1½ табл.	2 табл.	2 табл.

При дискинезии желчевыводящих путей 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 средняя суточная доза составляет 250 мг (½ таблетки) один раз на ночь. Курс лечения от 10-14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.

Расчет суточного количества таблеток в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата на 1 кг массы тела, мг/кг/сут

Масса тела, кг	10 мг/кг/сут	12 мг/кг/сут	15 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут	30 мг/кг/сут
19-25	½ табл.	½ табл.	1 табл.	1 табл.	1 ½ табл.
26-30	½ табл.	½ табл.	1 табл.	1 табл.	1 ½ табл.
31-35	½ табл.	1 табл.	1 табл.	1 ½ табл.	2 табл.
36-40	1 табл.	1 табл.	1 табл.	1 ½ табл.	2 ½ табл.
41-45	1 табл.	1 табл.	1 ½ табл.	2 табл.	2 ½ табл.
46-50	1 табл.	1 табл.	1 ½ табл.	2 табл.	3 табл.
51-55	1 табл.	1 ½ табл.	1 ½ табл.	2 табл.	3 ½ табл.
56-60	1 табл.	1 ½ табл.	2 табл.	2 ½ табл.	3 ½ табл.
61-65	1 ½ табл.	1 ½ табл.	2 табл.	2 ½ табл.	4 табл.
66-70	1 ½ табл.	1 ½ табл.	2 табл.	3 табл.	4 табл.
71-75	1 ½ табл.	2 табл.	2 ½ табл.	3 табл.	4 ½ табл.
76-80	1 ½ табл.	2 табл.	2 ½ табл.	3 табл.	5 табл.
81-85	1 ½ табл.	2 табл.	2 ½ табл.	3 ½ табл.	5 табл.
86-90	2 табл.	2 табл.	2 ½ табл.	3 ½ табл.	5 ½ табл.
91-95	2 табл.	2 ½ табл.	3 табл.	4 табл.	5 ½ табл.
96-100	2 табл.	2 ½ табл.	3 табл.	4 табл.	6 табл.
101-105	2 табл.	2 ½ табл.	3 табл.	4 табл.	6 ½ табл.
106-110	2 табл.	2 ½ табл.	3 ½ табл.	4 ½ табл.	6 ½ табл.

Побочное действие

Частота встречаемости побочных эффектов (количество случаев/число наблюдений) в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 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 ($< 1/10000$), частота не установлена (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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

При лечении первичного билиарного цирроза очень редко отмечались острые боли в правой верхней части живота.

Нарушения 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 отмены препарата.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

В очень редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции, в том числе, крапивница.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, пожалуйста, сообщите об этом врачу.

Передозировка

В случае передозировки может возникнуть диарея. При установившейся длительной диарее терапию препаратом следует прекратить. Лечение диареи симптоматическое (восстановление водно-электролитного баланса).

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не следует применять препарат одновременно с антацидами, содержащими алюминия гидроксид или смектит (алюминия оксид), ионообменные смолы (холестирамин, колестипол), поскольку указанные препараты могут снижать абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике и, таким образом, уменьшают ее поглощение и эффективность. Если же использование препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их следует принимать за 2 часа до или через 2 часа после приема препарата УРСОСАН® ФОРТЕ.

Урсодезоксихолевая кислота может повышать абсорбцию 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.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг/сут.) и розувастатина (20 мг/сут.) приводило к небольшому повышению уровня розувастатина в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия, в том числе, в отношении других статинов неизвестна.

Доказано, что урсодезоксихолевая кислота снижает максимальную концентрацию и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» антагониста кальция нитрендипина. В случае одновременного применения нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты рекомендуется тщательный мониторинг. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина. Кроме того, сообщалось о снижении терапевтического эффекта дапсона.

Эти сведения, а также данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что урсодезоксихолевая кислота может индуцировать изоферменты CYP3A. Тем не менее, результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что урсодезоксихолевая кислота не оказывает выраженного индуцирующего действия на изофермент CYP3A.

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

Прием препарата УРСОСАН® *ФОРТЕ* должен осуществляться под наблюдением врача.

Применение препарата с целью растворения желчных камней возможно при соблюдении следующих условий: камни должны быть холестериновыми (рентгенонегативными), их размер – не более 15-20 мм, функционирующий желчный пузырь с сохраненной проходимостью пузырного и общего желчного протока, заполнен желчными камнями не более чем наполовину.

При длительном применении препарата с целью растворения желчных камней каждые 4 недели в первые 3 месяца лечения, а в дальнейшем – каждые 3 месяца следует проводить биохимический анализ крови для определения активности микросомальных ферментов печени (трансаминазы, щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза).

Контроль указанных параметров позволяет выявить нарушения функции печени на ранних стадиях. Также это касается пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза.

Кроме того, так можно быстро определить, реагирует ли пациент с первичным билиарным циррозом на проводимое лечение.

При применении у пациентов 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, препарат УРСОСАН® *ФОРТЕ* применять не следует.

При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза

Крайне редко отмечались случаи декомпенсации цирроза печени. После прекращения терапии отмечалась регрессия проявлений декомпенсации.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях в начале лечения возможно усиление клинических симптомов, например, может усиливаться зуд. В этом случае дозу препарата необходимо снизить до 250 мг (1/2 таблетки), а затем постепенно вновь увеличивать, как описано в разделе «Способ применения и дозы».

Применение у пациентов с первичным склерозирующим холангитом

Длительная терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/сут) у пациентов с данной патологией могут вызвать серьезные побочные явления.

У пациентов с диареей следует уменьшить дозировку препарата. При персистирующей диарее следует прекратить лечение.

Женщинам репродуктивного возраста следует принимать препарат УРСОСАН® *ФОРТЕ* при одновременном применении надежных средств контрацепции. Рекомендуется использовать негормональные противозачаточные средства, либо пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре. Перед началом лечения следует исключить возможную беременность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами

Применение препарата УРСОСАН® *ФОРТЕ* не влияет на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты

психомоторных реакций (способность управлять автотранспортом, работа с движущимися механизмами и т.д.).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 1, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.,

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

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.,

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

Организация, принимающая претензии потребителя

Уполномоченный представитель владельца регистрационного удостоверения в России:

ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС»,

115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.

Тел./факс: +7 (495) 679-07-03, +7 (985) 993-04-15

e-mail: info@promedcs.ru

Руководитель отдела регистрации

ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС»



Серова Т.Г.