

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Холудексан®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Холудексан®

Международное непатентованное наименование: урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула препарата содержит:

действующее вещество - урсодезоксихолевая кислота – 300,000 мг;

вспомогательные вещества - крахмал кукурузный (гранулированный) – 10,364 мг, крахмал кукурузный – 66,016 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил 200) – 5,500 мг, магния стеарат – 2,000 мг, калия сорбат – 0,34245 мг;

состав желатиновой капсулы: желатин - 96,254 мг, титана диоксид – 1,585 мг, краситель азорубин – 0,116 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] (только для крышечки) – 0,044 мг.

Описание: Твердые желатиновые капсулы размером 0, корпус розового цвета, крышечка красного цвета. Содержимое капсул - гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство.

Код АТХ: A05AA02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Гепатопротекторное средство, оказывает желчегонное действие. Уменьшает синтез холестерина в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Снижает литогенность желчи, увеличивает в ней содержание желчных кислот; вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение

холестериновых камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует мобилизации холестерина из желчных камней. Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране гепатоцитов, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов.

Дети

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

Согласно данным клинических отчетов, имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения урсодезоксихолевой кислотой детей с 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 установления диагноза CFAND.

Фармакокинетика

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота быстро всасывается в тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки путем пассивной диффузии, а в дистальном отделе подвздошной кишки - за счет активного транспорта. Всасывается приблизительно 60-80 % принятой дозы.

После всасывания урсодезоксихолевая кислота почти полностью конъюгирует в печени с глицином и таурином и выводится с желчью. При первом прохождении через печень метаболизируется до 60 %.

В зависимости от суточной дозы, типа заболевания и состояния печени, в желчи накапливается большее или меньшее количество урсодезоксихолевой кислоты. В то же время наблюдается относительное снижение содержания других, более липофильных желчных кислот.

Под действием кишечных бактерий урсодезоксихолевая кислота частично распадается с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислоты. Литохолевая кислота гепатотоксична; у некоторых видов животных она вызывает повреждение паренхимы печени. В организме человека она всасывается лишь в небольших количествах. В процессе метаболизма происходит ее сульфатирование в печени, за счет чего она обезвреживается еще до того, как происходит ее экскреция в желчь, и выводится из организма через кишечник. Период полураспада урсодезоксихолевой кислоты составляет от 3,5 до 5,8 дня.

Показания к применению

- Растворение холестериновых камней желчного пузыря;
- билиарный рефлюкс-гастрит;
- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации цирроза печени;
- хронические гепатиты различного генеза;
- первичный склерозирующий холангит;
- муковисцидоз (кистозный фиброз);
- неалкогольный стеатогепатит;
- алкогольная болезнь печени;
- дискинезия желчевыводящих путей.

Противопоказания

Гиперчувствительность к урсодезоксихолевой кислоте или любому вспомогательному веществу препарата, а также к другим желчным кислотам; рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни; нарушение сократительной способности желчного пузыря; закупорка желчных путей (закупорка общего желчного протока или пузырного протока); частые эпизоды желчной колики; острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков; цирроз печени в стадии декомпенсации; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.

Дети

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

Так как возможно затруднение при проглатывании капсул, препарат в данной лекарственной форме не должен применяться у детей в возрасте до 3 лет.

С осторожностью

Так как возможно затруднение при проглатывании капсул, препарат в данной лекарственной форме должен применяться с осторожностью у детей в возрасте от 3-х до 4-х лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин носят ограниченный характер или отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности на ранней стадии беременности. Во время беременности урсодезоксихолевая кислота не должна применяться, за исключением случаев, когда это явно необходимо. Применение урсодезоксихолевой кислоты у женщин, обладающих детородным потенциалом, возможно только в случае, если они используют надежные методы

контрацепции. Рекомендуется использовать негормональные контрацептивы или пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогена. Однако женщинам, принимающим урсодезоксихолевую кислоту для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать эффективные негормональные контрацептивы, так как гормональные пероральные контрацептивы могут повышать образование желчных камней. Возможность беременности должна быть исключена до начала лечения.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Внутрь.

Детям и взрослым с массой тела менее 47 кг, а также пациентам, которые не могут проглотить препарат в форме капсул, рекомендуется применять урсодезоксихолевую кислоту в виде суспензии.

Растворение холестериновых камней желчного пузыря

Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг/сут.

Масса тела, кг	Количество капсул, шт.
до 60	2
61–80	3
81–100	4
Свыше 100	5

Препарат необходимо принимать ежедневно вечером, перед сном (капсулы не разжевывают), запивая небольшим количеством жидкости.

Длительность лечения — 6–12 месяцев. Если после 12 месяцев лечения размер камней не уменьшается, то лечение следует прекратить. Для профилактики повторного холелитиаза рекомендован прием препарата в течение нескольких месяцев после растворения камней.

Лечение билиарного рефлюкс-гастрита

1 капсула ежедневно вечером, перед сном (капсулы не разжевывают), запивая небольшим количеством воды.

Курс лечения — от 10–14 дней до 6 месяцев, при необходимости — до 2 лет.

Лечение первичного билиарного цирроза

Суточная доза зависит от массы тела и составляет от 3 до 7 капсул (примерно от 14 ± 2 мг/кг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела).

В первые 3 месяца лечения прием препарата следует разделить на несколько приемов в течение дня. После улучшения печеночных показателей суточную дозу препарата можно принимать 1 раз вечером.

Рекомендуется следующий режим применения:

Масса тела, кг	Суточная доза (капсулы, шт.)	Утром	Днем	Вечером
47–62	3	1	1	1
63–78	4	1	1	2
79–93	5	1	2	2
94–109	6	2	2	2
Свыше 110	7	2	2	3

Капсулы следует принимать регулярно, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Применение урсодезоксихолевой кислоты для лечения первичного билиарного цирроза может быть продолжено в течение неограниченного времени.

У пациентов с первичным билиарным циррозом в редких случаях клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может участиться зуд. В этом случае лечение следует продолжить, принимая по 1 капсуле ежедневно, далее следует постепенно повышать дозу (увеличивая суточную дозу еженедельно на 1 капсулу) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Симптоматическое лечение хронических гепатитов различного генеза

Суточная доза — 10–15 мг/кг в 2–3 приема. Длительность лечения — 6–12 месяцев и более.

Первичный склерозирующий холангит

Суточная доза — 12–15 мг/кг; при необходимости доза может быть увеличена до 20–30 мг/кг в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет (см. «Особые указания»).

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

Суточная доза — 20 мг/кг в 2–3 приема, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг при необходимости. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет.

Масса тела, кг	Суточная доза, мг/кг	Количество капсул, шт.		
		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

Неалкогольный стеатогепатит

Средняя суточная доза — 10–15 мг/кг в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6–12 месяцев и более.

Алкогольная болезнь печени

Средняя суточная доза — 10–15 мг/кг в 2–3 приема. Длительность терапии составляет 6–12 месяцев и более.

Дискинезия желчевыводящих путей

Средняя суточная доза — 10 мг/кг в 2 приема в течение от 2 недель до 2 месяцев. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить.

Побочное действие

Оценка нежелательных реакций основана на следующей классификации:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: неоформленный стул или диарея.

Очень редко: острая боль в правой верхней части живота (при лечении первичного билиарного цирроза).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: кальцинирование желчных камней.

137298

Очень редко: декомпенсация цирроза печени (при лечении развитых стадий первичного билиарного цирроза, которая исчезает после отмены урсодезоксихолевой кислоты).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень редко: 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

Симптомы

При передозировке возможна диарея. Как правило, другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы поглощение урсодезоксихолевой кислоты уменьшается и, соответственно, большее ее количество выделяется с фекалиями.

Лечение

Необходимости в применении специфических мер при передозировке нет. Лечение последствий диареи симптоматическое, направленное на восполнение объема жидкости и восстановление электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие алюминия гидроксид или смектит (алюминия оксид), снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике и таким образом уменьшают ее поглощение и эффективность. Если же применение препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их нужно принимать минимум за 2 часа до приема урсодезоксихолевой кислоты.

Урсодезоксихолевая кислота может влиять на поглощение циклоспорина из кишечника. Поэтому у пациентов, принимающих циклоспорин, необходимо проверять концентрацию циклоспорина в крови и скорректировать дозу циклоспорина в случае необходимости.

В отдельных случаях урсодезоксихолевая кислота может снижать всасывание ципрофлоксацина.

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

Было показано, что у здоровых добровольцев урсодезоксихолевая кислота снижает максимальные концентрации (C_{max}) в плазме и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) блокатора медленных кальциевых каналов — нитрендипина. В случае одновре-

менного применения нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты рекомендуется тщательный мониторинг. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина.

Имеются сообщения о взаимодействии с дапсоном, которое приводило к уменьшению терапевтического эффекта последнего. Эти наблюдения, наряду с данными экспериментов *in vitro*, дают основания полагать, что урсодезоксихолевая кислота способна индуцировать ферменты системы цитохрома P450 3A. Однако в спланированном исследовании взаимодействия с будесонидом, который является известным субстратом цитохрома P450 3A, индукция отмечена не была.

Эстрогены и препараты, снижающие концентрацию холестерина в крови, такие как клофибрат, увеличивают секрецию холестерина в печени и, следовательно, могут стимулировать образование желчных камней, что нивелирует эффект урсодезоксихолевой кислоты, которая применяется для растворения камней в желчном пузыре.

Особые указания

Прием препарата Холудексан® должен осуществляться под наблюдением врача.

При длительном (более 1 месяца) приеме препарата каждые 4 недели в первые 3 месяца лечения, в дальнейшем – каждые 3 месяца проводить биохимический анализ крови для определения активности «печеночных» трансаминаз: щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. 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.

Применение для растворения холестериновых желчных камней

При приеме препарата с целью растворения желчных камней необходимо соблюдение следующих условий: камни должны быть холестериновыми (рентгенонегативными), их размер не должен превышать 15 мм, функция желчного пузыря не должна быть существенно нарушена, желчный пузырь должен быть наполнен камнями не более чем на половину, проходимость пузырного и общего желчного протока должна быть сохранена.

Контроль эффективности лечения следует проводить каждые 6 месяцев по данным ультразвукового и рентгенологического исследования желчевыводящих путей.

Если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновских снимках или в случаях кальциноза камней, слабой сократимости желчного пузыря или частых приступов колик, препарат Холудексан® применять не следует.

После полного растворения камней рекомендуется продолжить применение препарата Холудексан® в течение, по крайней мере, 3 месяцев, для того, чтобы способствовать рас-

творению остатков камней, размеры которых слишком малы для их обнаружения, и для профилактики рецидива камнеобразования.

Если в течение 6 месяцев после начала терапии частичного растворения камней не произошло, маловероятно, что лечение будет эффективным.

Пациенткам, принимающим препарат Холудексан® для растворения желчных камней, необходимо использовать эффективные негормональные методы контрацепции, так как гормональные контрацептивы могут увеличивать образование желчных камней (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Лечение пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза

Крайне редко отмечались случаи декомпенсации цирроза печени. После прекращения терапии отмечалось частичное обратное развитие 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, 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 может вызвать серьезные нежелательные реакции.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Урсодезоксихолевая кислота не оказывает негативного влияния на способность управлять транспортными средствами и/или другими механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 300 мг.

По 10 капсул в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ/ПВДХ пленки.

По 2 или 6 блистеров помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

137298

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А. Ш.», Турция, 15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад. № 50 Гюнешли, Багджылар/Стамбул.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А. Ш.», Турция, 15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад. № 50 Гюнешли, Багджылар/Стамбул (15 Temmuz Mah., Cami Yolu Cad. No.: 50 Gunesli, Bagcilar/Istanbul, TURKEY).

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ТРОКАС ФАРМА»

141402, Московская область, г. Химки, ул. Спартаковская д. 5, корп. 7, офис 8. Тел/факс: 8-800-700-45-68; майл: info@worldmedicine.ru.

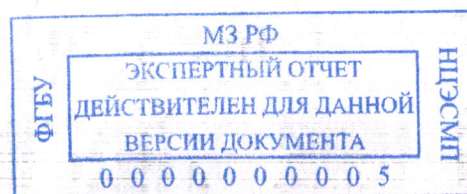
Доверенный представитель

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж А.Ш.»

Турция

WORLD MEDICINE İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
15 Temmuz Mah. Camiyolu Cad. No:50
Bagcilar/İSTANBUL Tic. Sic. No: 76936
Güneşli V.D.: 814 048 0524
Mersis No: 081404805240001

Колодезная Т. С.



137298