ЛП-№(006416)-(РГ-RU) от 01.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Обетихолевая кислота, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.
Обетихолевая кислота, 10 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: обетихолевая кислота

Обетихолевая кислота, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 5 мг обетихолевой кислоты.

Обетихолевая кислота, 10 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 10 мг обетихолевой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, от светло-жёлтого до жёлто-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Обетихолевая кислота показан для лечения первичного билиарного холангита (ПБХ) у лиц старше 18 лет:

- в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) — у пациентов с недостаточным терапевтическим ответом на приём УДХК;
- в монотерапии — у пациентов с непереносимостью УДХК.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом лечения обетихолевой кислотой необходимо оценить состояние печени пациента. Наличие у пациента декомпенсированного цирроза печени (класс B или C по классификации Чайлд-Пью) или декомпенсация в анамнезе должны быть исключены до начала лечения, поскольку обетихолевая кислота противопоказана этим пациентам (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Начальная доза обетихолевой кислоты составляет 5 мг 1 раз в день в течение первых 6 месяцев. По истечении первых 6 месяцев пациентам, у которых не достигнуто адекватного снижения уровня щёлочной фосфатазы (ЩФ) и/или общего билирубина и которые хорошо переносят терапию, дозу обетихолевой кислоты увеличивают до максимальной — 10 мг 1 раз в день.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пациентам, получающим обетихолевую кислоту, коррекции дозы одновременно принимаемой УДХК не требуется.

Лечение и коррекция дозы при сильном зуде

Стратегии лечения включают добавление смол, связывающих желчные кислоты, или антигистаминных препаратов.

Пациентам, испытывающим сильный кожный зуд, следует выбрать один или несколько путей из нижеперечисленных:

- снижение дозы обетихолевой кислоты до:
  - 5 мг через день, для пациентов, получавших 5 мг 1 раз в день;
  - 5 мг 1 раз в день, для пациентов, получавших 10 мг 1 раз в день.
- приём обетихолевой кислоты может быть временно прерван на срок до 2 недель с последующим возобновлением приёма в сниженной дозе.

Пациентам, которые продолжают испытывать постоянный, невыносимый зуд, может быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения обетихолевой кислотой.

Пропущенная доза

Если приём препарата Обетихолевая кислота пропущен менее чем на 12 ч, пациент должен немедленно принять препарат для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы, при более значительной задержке нужно пропустить приём этой дозы.

На следующий день следует продолжить регулярный приём препарата Обетихолевая кислота в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Особые группы населения

Пациенты пожилого возраста

Имеются ограниченные данные о пациентах пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушение функции печени

Обетихолевая кислота противопоказана пациентам с декомпенсированным циррозом печени (например, класс В или С по шкале Чайлд-Пью), в также пациентам, имевшим декомпенсацию в анамнезе (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Обетихолевая кислота у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приёма пищи (до, во время или после еды).

Пациентам, принимающим связывающие желчные кислоты смолы, обетихолевую кислоту следует принимать с максимально возможным интервалом — по крайней мере за 4–6 ч до или через 4–6 ч после приёма смолы (см. раздел 4.5.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к обетихолевой кислоте или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Декомпенсированный цирроз печени (например, класс B или C по Чайлд-Пью), в том числе в анамнезе (см. раздел 4.4.).
- Полная обструкция желчевыводящих путей.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

После начала лечения все пациенты должны находиться под наблюдением врача для мониторинга течения ПБХ (для определения необходимости корректировки режима дозирования следует использовать лабораторные и клинические методы оценки). Следует более тщательно контролировать пациентов с повышенным риском развития печёночной недостаточности с лабораторным подтверждением ухудшения состояния функции печени и/или прогрессирования цирроза. Пациентам с прогрессирующей стадией заболевания (например, от класса A до B или C по шкале Чайлд-Пью) должна быть уменьшена частота приёма препарата (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Сообщалось о случаях развития печёночной недостаточности, иногда со смертельным исходом или приводящей к необходимости пересадки печени, при лечении обетихолевой кислотой пациентов с ПБХ с компенсированным или декомпенсированным циррозом.

Некоторые из этих случаев имели место у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, когда они получали лечение в дозе, превышающей рекомендуемую для данной популяции пациентов; однако у пациентов с декомпенсированным циррозом печени продолжали регистрироваться случаи декомпенсации и недостаточности функции печени, даже когда они получали рекомендованную дозу.

У пациентов, принимающих обетихолевую кислоту, могут наблюдаться повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также клинические признаки и симптомы печёночной недостаточности. Данные признаки обычно появляются в течение первого месяца приёма препарата. Нежелательные явления со стороны печени обычно возникают на фоне приёма обетихолевой кислоты в дозах выше максимальной рекомендуемой 10 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.9.). В пострегистрационных исследованиях препарата сообщалось о тяжёлом поражении печени и смерти пациентов при более частом приёме обетихолевой кислоты, чем рекомендовано пациентам с умеренным и тяжёлым снижением функции печени.

Всех пациентов следует регулярно контролировать на предмет прогрессирования ПБХ, включая нежелательные реакции со стороны печени, с помощью лабораторных и клинических исследований, чтобы определить необходимость прекращения лечения обетихолевой кислотой. За течением заболевания у пациентов с повышенным риском развития печёночной декомпенсации, в том числе с повышенным уровнем билирубина, признаками портальной гипертензии (например, асцитом, варикозно-расширенными венами пищевода, стойкой тромбоцитопенией), сопутствующими заболеваниями печени (например, аутоиммунным гепатитом, алкогольной болезнью печени) и/или тяжёлыми интеркуррентными заболеваниями следует тщательно следить, чтобы определить необходимость прекращения лечения обетихолевой кислотой. Терапия обетихолевой кислотой пациентов с лабораторными или клиническими признаками печёночной декомпенсации (например, асцит, желтуха, кровотечение из варикозно-расширенных вен, печёночная энцефалопатия), а также с прогрессированием заболевания до класса B или C по Чайлд-Пью, должна быть окончательно прекращена. Лечение обетихолевой кислотой следует прервать во время тяжёлого интеркур-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

рентного заболевания или у пациентов, у которых наблюдаются клинически значимые нежелательные реакции со стороны печени. После разрешения заболевания и при отсутствии лабораторных или клинических признаков печёночной декомпенсации следует рассмотреть потенциальные риски и преимущества возобновления лечения обетихолевой кислотой.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Варфарин

Международное нормализованное отношение (МНО) снижается после одновременного приёма варфарина и обетихолевой кислоты. Следует контролировать МНО и при необходимости корректировать дозу варфарина для поддержания целевого диапазона МНО при совместном применении обетихолевой кислоты и варфарина.

Взаимодействие с субстратами CYP_1A_2 с узким терапевтическим индексом

Обетихолевая кислота может усиливать действие одновременно принимаемых препаратов, которые являются субстратами CYP_1A_2. Рекомендуется проводить терапевтический мониторинг действия субстратов CYP_1A_2 с узким терапевтическим индексом (например, теофиллин и тизанидин).

Смолы, связывающие желчные кислоты

Смолы, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, колестипол или колезевелам, адсорбируют и уменьшают абсорбцию желчных кислот, что может снизить эффективность обетихолевой кислоты.

Пациентам, принимающим эти смолы, следует принимать обетихолевую кислоту через максимальный возможный интервал (не менее за 4–6 часов до применения или через 4–6 часов после применения смолы).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению обетихолевой кислоты у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не указывают на наличие прямого или косвенного негативного влияния препарата на репродуктивную сферу. В качестве меры предосторожности не рекомендуется принимать обетихолевую кислоту во время беременности.

Лактация

Нет сведений об экскреции обетихолевой кислоты или её метаболитов с грудным молоком у человека. Согласно имеющимся данным исследований на животных предполагается, что обетихолевая кислота не будет оказывать влияние на лактацию, а также на рост и развитие ребёнка, матери которых во время вскармливания грудным молоком принимали обетихолевую кислоту. Лечащему врачу необходимо принять решение о том, следует ли пациентке прекратить лактацию или же следует прекратить применение обетихолевой кислоты, учитывая пользу грудного вскармливания для ребёнка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Данные по фертильности у людей отсутствуют. Обетихолевая кислота не показала прямого или косвенного влияния на фертильность у животных.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Обетихолевая кислота не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов были кожный зуд (63%) и усталость (22%). Наиболее частой нежелательной реакцией, которая привела к отмене приёма препарата, был зуд. Большинство случаев кожного зуда возникали в первый месяц лечения и, как правило, со временем при продолжении приёма препарата проходили.

Табличное резюме нежелательных реакций

Оценка нежелательных явлений основана на следующей классификации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций в пациентов с ПБХ*

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Эндокринные нарушения		нарушение функции щитовидной железы	
Нарушения со стороны нервной системы		головокружение	
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		сердцебиение	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		боль в ротоглотке	
Желудочно-кишечные нарушения	боль в животе и дискомфорт	запор	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			печёночная недостаточность, гипербилирубинемия, желтуха, цирроз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд	экзема, сыпь	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		артралгия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенная утомляемость	периферический отёк, лихорадка	

*- *Нежелательные реакции определяются как события, возникающие у ≥5% пациентов, получавших лечение обетихолевой кислотой, и с частотой ≥1% выше, чем в группе лечения плацебо*.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кожный зуд

Побочные реакции, приведшие к прекращению лечения, составили 1% (зуд) при титрации дозы обетихолевой кислоты и 11% (зуд и усталость) при приёме обетихолевой кислоты в дозе 10 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

О сильном зуде сообщалось у 23% пациентов, получавших обетихолевую кислоту в дозе 10 мг, у 19% пациентов в группе повышения дозы обетихолевой кислоты и у 7% пациентов в группах плацебо. Среднее время до появления сильного зуда соответственно было 11, 158 и 75 дней. План лечения включает в себя добавление к терапии смол, связывающих желчные кислоты, приём антигистаминных препаратов, снижение дозы, уменьшение частоты приёма и/или временное прерывание лечения (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Около 60% пациентов имели зуд в анамнезе при их включении в III фазу клинического исследования. Зуд, вызванный применением обетихолевой кислоты, обычно начинается в течение первого месяца после начала лечения.

По сравнению с пациентами, которые начали принимать 10 мг обетихолевой кислоты 1 раз в день, пациенты в группе титрации дозы обетихолевой кислоты имели более низкую частоту возникновения зуда (70% и 56%, соответственно) и более низкий процент прекращения приёма из-за зуда (10% и 1%, соответственно).

Процент пациентов, которым потребовалось вмешательство (например, корректировка дозы, прерывание лечения, или начало приёма антигистаминных препаратов или смол, связывающих желчные кислоты) составляли 41% в группе, получавшей 10 мг обетихолевой кислоты, 34% — в группе титрации дозы обетихолевой кислоты и 19% — в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
http://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Самая высокая однократная доза обетихолевой кислоты у здоровых добровольцев составила 500 мг. Повторные дозы в количестве 250 мг вводились пациентам в течение 12 дней подряд, и у некоторых пациентов возникли кожный зуд и обратимое повышение активности печёночных трансаминаз.

В клинических испытаниях у пациентов с ПБХ, которые получали обетихолевую кислоту в дозе 25 или 50 мг 1 раз в день (в 2,5 и 5 раз выше максимальной рекомендуемой дозы), наблюдалось дозозависимое увеличение частоты нежелательных реакций со стороны печени (например, асцит, обострение течения ПБХ, впервые возникшая желтуха), а также повышение уровня трансаминаз и билирубина (более чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы — ВГН).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лечение

В случае передозировки препаратом следует тщательно наблюдать за состоянием пациента, а также при необходимости проводить поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакологическая группа: средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей; желчные кислоты и их производные.

Код АТХ: A05AA04

Механизм действия

Обетихолевая кислота является селективным агонистом фарнезоидного Х-рецептора (FXR) — ядерных рецепторов, расположенных в печени и кишечнике. FXR является ключевым регулятором обмена желчных кислот, а также воспалительных, фиброзных и метаболических реакций. Активация FXR снижает внутриклеточную концентрацию желчных кислот путём подавления синтеза *de novo* из холестерина, а также путём увеличения транспорта желчных кислот из гепатоцитов. Эти механизмы ограничивают общий размер циркулирующего пула желчных кислот, способствуя холерезу, тем самым уменьшая воздействие желчных кислот на печень.

Клиническая эффективность и безопасность

В рандомизированном, двойном «слепом», плацебо-контролируемом 12-месячном клиническом исследовании 3 фазы в параллельных группах оценивали безопасность и эффективность применения обетихолевой кислоты у 216 пациентов с ПБХ. Исследование проводили в течение не менее 12 месяцев в группе пациентов, принимавших УДХК (стабильную дозу обетихолевой кислоты пациенты получали не менее 3 месяцев), и в группе пациентов, и не принимавших УДХК из-за её непереносимости ≥3 месяцев. Пациенты были включены в клиническое исследование, если уровень ЩФ в 1,67 раза превышал ВГН и/или если общий уровень билирубина был выше ВГН, но не превышал 2-х ВГН. Пациенты были рандомизированы (1:1:1) — группа плацебо, группа обетихолевой кислоты 10 мг 1 раз в день и группа с титрацией дозы (5 мг титровали до 10 мг в течение 6 месяцев в зависимости от терапевтического ответа и переносимости).

Большинство (93%) пациентов получали лечение в сочетании с УДХК, а небольшое количество пациентов (7%), не переносящих УДХК, получали плацебо, обетихолевую кислоту (10 мг) или титрацию дозы обетихолевой кислоты (от 5 до 10 мг) в качестве монотерапии.

В исследуемой популяции преобладали женщины (91%) и белые (94%). Средний возраст составлял 56 лет, большинство пациентов были моложе 65 лет. Средние исходные значения ЩФ варьировали от 316 до 327 ЕД/л. Средние исходные значения общего билирубина варьировали от 10 мкМ/л до 12 мкМ/л в разных группах лечения, при этом 92% пациентов находились в пределах нормы.

Лечение обетихолевой кислотой 10 мг или титрация дозы обетихолевой кислоты (от 5 до 10 мг) привело к клинически и статистически значимому ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо увеличению числа пациентов, достигших основной комбинированной конечной точки во все временные точки исследования (см. Таблицу 2). Терапевтический ответ выявили уже через 2 недели, его выраженность была дозозависимой (обетихолевая кислота 5 мг по сравнению с 10 мг через 6 месяцев, $p = 0,0358$).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Среднее снижение ЩФ

Среднее снижение ЩФ наблюдалось уже на 2 неделе и сохранялось в течение 12 месяцев для пациентов, которые получали ту же дозу в течение 12 месяцев. Для пациентов в группе титрации дозы обетихолевой кислоты, у которых доза обетихолевой кислоты была увеличена с 5 мг 1 раз в сутки до 10 мг 1 раз в сутки, дополнительное снижение ЩФ наблюдалось к 12 месяцу у большинства пациентов.

Среднее снижение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)

Среднее (95% ДИ) снижение ГГТ составило 178 (137, 219) ЕД/л в группе обетихолевая кислота 10 мг, 138 (102, 174) ЕД/л в группе титрации дозы обетихолевой кислоты и 8 (-48, 32) ЕД/л в группе плацебо.

Монотерапия

Биохимический ответ на обетихолевую кислоту в виде монотерапии (24 пациента получали обетихолевую кислоту 10 мг 1 раз в день и 27 пациентов получали плацебо) в объединённой группе (в ходе анализа данных фазы III рандомизированного двойного «слепого» плацебо-контролируемого 12-месячного исследования и рандомизированного двойного «слепого» плацебо-контролируемого 3-месячного исследования пациентов с ПБХ (исходный уровень ЩФ в 1,67 раза выше ВГН и/или общим билирубином выше ВГН. На 3-м месяце 9 (38%) пациентов, получавших обетихолевую кислоту, достигли ответа на комбинированную конечную точку по сравнению с 1 (4%) пациентом, получавшим плацебо. Среднее (95% ДИ) снижение ЩФ у пациентов, получавших обетихолевую кислоту, составило 246 (165, 327) ЕД/л по сравнению с увеличением на 17 (-7, 42) Ед/л у пациентов, получавших плацебо.

Таблица 2. Процент пациентов с ПБХ, достигших основной комбинированной конечной точки[a] на 6-м и 12-м месяцах лечения с УДХК или без нее[b].

	Обетихолевая кислота 10 мг[c] (n=73)	**Обетихолевая кислота титрация дозы[c] (n=70)**	**Плацебо (n=73)**
Месяц 6			
Респонденты, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Соответствующий 95% ДИ	39%, 62%	23%, 45%	1%, 13%
Значение p[d]	<0.0001	<0.0001	Не применимо
Месяц 12			
Респонденты, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Соответствующий 95% ДИ	36%, 60%	34%, 58%	4%, 19%
Значение p[d]	<0.0001	<0.0001	Не применимо
Компоненты первичной конечной точки[e]			
ЩФ менее чем 1.67 х ВГН, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Снижение ЩФ не менее 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Общий билирубин ≤ 1 х ВГН, n (% [f]	60 (82)	62 (89)	57 (78)

[a] Процент субъектов, достигших ответа, определяемого как уровень ЩФ в 1,67 раза выше ВГН, общий билирубин в пределах нормы и снижение ЩФ не менее чем на 15%. Отсутствующие значения считались отсутствием ответа. Для расчета 95% доверительных интервалов использовался точный критерий Фишера.

[b] В исследовании участвовали 16 пациентов (7%) с непереносимостью и не получавших одновременно УДХК: 6 пациентов (8%) в группе обетихолевая кислота 10 мг, 5 пациентов (7%) в группе титрации дозы обетихолевой кислоты и 5 пациентов. (7%) в группе плацебо.

[c] Пациенты были рандомизированы (1:1:1) для приёма обетихолевой кислоты 10 мг 1 раз в день в течение всех 12 месяцев исследования или титрации дозы обетихолевой кислоты (5 мг 1 раз в день в течение первых 6

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

месяцев с возможностью увеличения до 10 мг 1 раз в сутки). ежедневно в течение последних 6 месяцев, если пациент переносил обетихолевую кислоту, но имел ЩФ в 1,67 раза выше ВГН и/или общий билирубин выше ВГН или менее 15% снижения ЩФ) или плацебо.

[d] Титрация дозы обетихолевой кислоты и обетихолевая кислота 10 мг по сравнению с плацебо. Р-значения получены с использованием теста общей ассоциации Кокрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированного по непереносимости УДХК и ЩФ перед лечением, превышающим 3-кратное значение ВГН и/или АСТ, превышающее 2-кратное значение ВГН и/или общий билирубин, превышающий ВГН.

[e] Частота ответа была рассчитана на основе анализа наблюдаемого случая (т.е. [n = наблюдаемый респондент]/[N = популяция с намерением лечить (ITT)]); процент пациентов со значениями 12 месяцев составляет 86%, 91% и 96% для групп обетихолевая кислота 10 мг, титрация дозы обетихолевой кислоты и плацебо, соответственно.

[f] Среднее исходное значение общего билирубина составляло 0,65 мг/дл и находилось в пределах нормы (т.е. меньше или равно ВГН) у 92% включенных пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Обетихолевая кислота хорошо абсорбируется, пиковые концентрации в плазме (C_{max}) возникают в среднем (T_{max}) примерно через 2 часа. Одновременный приём обетихолевой кислоты с пищей не влияет на степень её абсорбции. После многократного введения 5, 10 и 25 мг обетихолевой кислоты 1 раз в день в течение 14 дней её равновесная концентрация возрастает пропорционально дозе.

Распределение

Связывание с белками плазмы человека обетихолевой кислоты и ее коньюгатов превышает 99%. Объём распределения обетихолевой кислоты составляет 618 л. Объём распределения глико- и таурообетихолевой кислоты не определен.

Биотрансформация

Обетихолевая кислота коньюгирует с глицином или таурином в печени и выделяется с желчью. Глициновые и тауриновые коньюгаты обетихолевой кислоты абсорбируются в тонком кишечнике, что приводит к энтерогепатической рециркуляции. Коньюгаты могут быть деконьюгированы в подвздошной и толстой кишке кишечной микробиотой, что приводит к превращению в обетихолевую кислоту, которая может реабсорбироваться или выводиться с фекалиями, что является основным путем выведения.

После ежедневного приёма обетихолевой кислоты происходило накопление коньюгатов глицина и таурина с обетихолевой кислотой, которые обладают фармакологической активностью *in vitro*, аналогичной исходному лекарственному средству. Соотношение метаболитов и исходных веществ в коньюгатах глицина и таурина и обетихолевой кислоты составляло 13,8 и 12,3, соответственно, после ежедневного приёма. Образуется дополнительный третий метаболит обетихолевой кислоты, 3-глюкуронид, но считается, что он обладает минимальной фармакологической активностью.

Элиминация

После введения радиоактивно меченной обетихолевой кислоты более 87% выводится с фекалиями. Выведение с мочой — менее 3%.

Почечная недостаточность

Фармакокинетическое сопоставление AUC обетихолевой кислоты и её конъюгатов в плазме крови после однократного приёма в дозе 25 мг выявило увеличение экспозиции примерно в 1,4–1,6 раза у пациентов с лёгкой (скорость клубочковой фильтрации выше 60 мл/мин/1,73

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

м^2), умеренной (≥ 30 и < 60 мл/мин/1,73 м^2) и тяжёлой (≥ 15 и < 30 мл/мин/1,73 м^2) степенью нарушение функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Это увеличение не считается клинически значимым.

Печёночная недостаточность

Обетихолевая кислота метаболизируется в печени и кишечнике. Системное воздействие обетихолевой кислоты, её активных коньюгатов и эндогенных желчных кислот увеличивается у пациентов с умеренной и тяжёлой печёночной недостаточностью (соответственно, классы B и C по классификации Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми пациентами из контрольной группы.

У пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой печёночной недостаточностью (соответственно, классы A, B и C по Чайлд-Пью) средняя AUC общей обетихолевой кислоты, суммы обетихолевой кислоты и 2-х её активных конъюгатов после однократного приёма 10 мг обетихолевой кислоты по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени увеличивалась в 1,13, 4 и 17 раз, соответственно.

Влияние лёгкой печёночной недостаточности (класс A по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетику обетихолевой кислоты было незначительным, поэтому для пациентов с лёгкой степенью печёночной недостаточности корректировка дозы не требуется.

Лица пожилого возраста

Данные о фармакокинетике у пожилых пациентов (≥ 65 лет) ограничены. Популяционный фармакокинетический анализ, разработанный с использованием данных пациентов в возрасте до 65 лет, показал, что не ожидается существенного влияния возраста на выведение обетихолевой кислоты.

Пол

Фармакокинетический анализ населения показал, что пол не влияет на фармакокинетику обетихолевой кислоты.

Расовая принадлежность

Фармакокинетический анализ населения показал, что не ожидается влияния расы на фармакокинетику обетихолевой кислоты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200
Натрия карбоксиметилкрахмал
Магния стеарат

Оболочка

Поливиниловый спирт
Макрогол 4000
Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15622
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.
По 30 или 100 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) для лекарственных средств, с завинчивающейся или защелкивающейся крышкой из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП) (внутренняя часть) и полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) (внешняя часть). Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.
На каждую банку наклеивают самоклеящуюся этикетку.
По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним
Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
Общество с ограниченной ответственностью «САЛЮТФАРМА» (ООО «САЛЮТФАРМА»)
249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4, помещение 115
Тел./факс: (495) 984-28-40, (495) 984-28-41
E-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения
Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
Общество с ограниченной ответственностью «САЛЮТФАРМА» (ООО «САЛЮТФАРМА»)
249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4, помещение 115
Тел./факс: (495) 984-28-40, (495) 984-28-41
Телефон круглосуточной линии с автоответчиком для сбора сообщений о нежелательных реакциях: (495) 984-28-47
E-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Обетихолевая кислота доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.