

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фосфоглив УРСО, 35 мг+250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: Глицирризиновая кислота+Урсодезоксихолевая кислота.

Каждая капсула содержит 35 мг глицирризиновой кислоты (в виде тринатриевой соли) и 250 мг урсодезоксихолевой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы твердые желатиновые №0 белого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или белого с кремовым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Фосфоглив УРСО показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет.

- Неалкогольный стеатогепатит;
- алкогольная болезнь печени;
- хронические гепатиты различного генеза;
- билиарный рефлюкс-гастрит;
- дискинезия желчевыводящих путей;
- растворение холестериновых камней желчного пузыря;
- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации;
- первичный склерозирующий холангит.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Для удобства режимы дозирования для разных показаний представлены в пересчете на урсодезоксихолевую кислоту.

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 от 6 – 12 месяцев и более.

Симптоматическое лечение хронических гепатитов различного генеза:

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

Билиарный рефлюкс-гастрит:

По 1 капсуле препарата ежедневно вечером перед сном. Курс лечения от 10 – 14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.

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.

Растворение холестериновых желчных камней:

Средняя суточная доза урсодезоксихолевой кислоты составляет 10 мг/кг в сутки, что соответствует:

Масса тела	Количество капсул
До 60 кг	2
61 – 80 кг	3
81 – 100 кг	4
> 100 кг	5

Препарат необходимо принимать в суточной дозе однократно ежедневно вечером, перед сном. Для растворения 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.

Первичный билиарный цирроз:

Суточная доза зависит от массы тела и составляет от 2 до 6 капсул (примерно от 10 до 15 мг 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 один раз, вечером. Рекомендуется следующий режим применения:

Масса тела	Суточная доза	Утром	Днем	Вечером
47 – 50 кг	2 капсулы	1 капсула	-	1 капсула
51 – 65 кг	3 капсулы	1 капсула	1 капсула	1 капсула
66 – 85 кг	4 капсулы	1 капсула	1 капсула	2 капсулы
86 – 110 кг	5 капсул	1 капсула	2 капсулы	2 капсулы
> 110 кг	6 капсул	2 капсулы	2 капсулы	2 капсулы

Применение препарата Фосфоглив УРСО 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 одной капсуле ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (увеличивая суточную дозу еженедельно на одну капсулу) 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.

Пациенты с массой тела до 47 кг

Препарат Фосфоглив УРСО не следует назначать (применять) у пациентов с массой тела до 47 кг (для данной лекарственной формы).

Дети

Дети от 12 до 18 лет

Режим дозирования у детей от 12 лет до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети от 0 до 12 лет

Препарат противопоказан у детей от 0 до 12 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь.

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

Дети старше 12 лет и взрослые с массой тела более 47 кг капсулу проглатывают целиком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к урсодезоксихолевой кислоте и/ или глицирризиновой кислоте, к другим желчегонным кислотам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- нарушение сократительной способности желчного пузыря;
- частые эпизоды желчной колики;
- окклюзия желчевыводящих путей (окклюзия общего желчного или пузырного протоков);
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженная печеночная недостаточность и/или почечная недостаточность;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- детский возраст до 12 лет;
- неудачно выполненная портоэнтеростомия или случаи отсутствия восстановления нормального тока желчи у детей с атрезией желчевыводящих путей.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с портальной гипертензией, у пациентов с артериальной гипертензией.

Прием препарата должен осуществляться под наблюдением врача.

В течение первых 3 месяцев лечения необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, концентрации билирубина в сыворотке крови каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. 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 для растворения холестериновых желчных камней

Для оценки прогресса в лечении и для своевременного выявления признаков кальциноза камней в зависимости от их размера, 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 случае кальциноза камней, слабой сократимости желчного пузыря или частых приступов колик, препарат применять не следует.

Женщины детородного возраста могут принимать препарат, только если они используют надежные средства 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.

При лечении 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 до 250 мг (в пересчете на урсодезоксихолевую кислоту), а затем постепенно вновь увеличивать, как описано в разделе 4.2.

При применении 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 дозировку препарата. При персистирующей диарее следует прекратить лечение.

В случае повышения артериального давления лечение препаратом следует прекратить.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Урсодезоксихолевая кислота

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 использование препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их нужно принимать минимум за 2 часа до приема препарата Фосфоглив УРСО.

При одновременном применении урсодезоксихолевая кислота может увеличить абсорбцию циклоспорина из кишечника. Поэтому у больных, принимающих циклоспорин, необходимо

определять концентрацию циклоспорина в крови и в случае необходимости корректировать дозу циклоспорина.

Урсодезоксихолевая кислота может снижать всасывание ципрофлоксацина.

При одновременном применении урсодезоксихолевая кислота может вызывать небольшое повышение уровня розувастатина в плазме крови. Клиническая значимость этого взаимодействия, в том числе, в отношении других статинов не известна.

Урсодезоксихолевая кислота снижает концентрацию и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» блокатора медленных кальциевых каналов 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 влияния на изофермент CYP3A.

Эстрогены, гиполипидемические лекарственные средства, такие как клофибрат, увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать литолитический эффект урсодезоксихолевой кислоты.

Глицирризиновая кислота

Случаев межлекарственных взаимодействий не описано.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат противопоказан в период беременности и грудного вскармливания (в связи с недостаточностью данных о применении у данных групп пациентов).

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

Препарат не оказывает негативного влияния на способность управлять транспортными средствами или выполнять другую работу, требующую повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Или же это влияние минимальное.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко – крапивница, кожная сыпь, затруднение носового дыхания, конъюнктивит, кашель.

Нарушения со стороны сосудов:

очень редко – транзиторное повышение артериального давления, периферические отеки.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – неоформленный стул или диарея; очень редко – диспепсия (отрыжка, тошнота, вздутие живота), дискомфорт в животе, острые боли в правой верхней части живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – кальцинирование желчных камней, декомпенсация цирроза печени (при лечении развитых стадий первичного билиарного цирроза), которая исчезает после отмены препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

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»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: repl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: +996 312 21-92-78, 0800 800 26 26

Факс: +996 312 21-05-08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg, dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских
изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства
здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: 8 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

Республика Армения

«ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am, admin@pharm.am, vigilance@pharm.am,
letters@pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки урсодезоксихолевой кислотой возможна диарея. В целом, другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку с увеличением дозы урсодезоксихолевой кислоты ее абсорбция снижается, а выведение с каловыми массами увеличивается.

Лечение

Последствия диареи лечатся симптоматически (восстановление водно-электролитного баланса).

Случаи передозировки глицирризиновой кислотой настоящего времени не выявлены.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей и липотропные средства в комбинации.

Код АТХ: A05C

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Комбинированный препарат, гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, антиоксидантное, противовоспалительное действие, влияет на фиброгенез.

Урсодезоксихолевая кислота

Урсодезоксихолевая кислота 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.

Глицирризиновая кислота

Оказывает гепатопротекторное действие за счет антиоксидантного, противовоспалительного эффектов, а также влияния на фиброгенез.

Глицирризиновая кислота связывает свободные кислородные радикалы и ингибирует ферменты, инициирующие перекисное окисление липидов (ПОЛ) в гепатоцитах.

Глицирризиновая кислота уменьшает воспаление за счет ингибирующего влияния на NF- κ B- и TLR4-сигнальные пути; угнетения продукции противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8); стимулирования продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12). Глицирризиновая кислота ингибирует 11 β -оксистероиддегидрогеназу, что способствует повышению эндогенного кортизола в крови (псевдокортикостероидный эффект).

Влияние на фиброгенез связано с уменьшением экспрессии гена коллагена 1-го типа и снижением продукции коллагена звездчатыми клетками печени (клетками Ито), а также разрушением активированных клеток Ито через систему натуральных киллеров, что способствует замедлению прогрессирования фиброза.

5.2. Фармакокинетические свойства

Урсодезоксихолевая кислота

Абсорбция

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота быстро абсорбируется в тощей кишке и проксимальной части подвздошной кишки за счет пассивной диффузии, а в дистальной части подвздошной кишки - за счет активного транспорта. Всасывается примерно 60 – 80%. После всасывания урсодезоксихолевая кислота практически полностью конъюгирует в печени с глицином и таурином и выводится с желчью. При первом прохождении через печень метаболизируется до 60%.

Распределение

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

Биотрансформация

Под действием кишечных бактерий урсодезоксихолевая кислота частично распадается с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислот. В организме человека

литохолевая кислота всасывается лишь в небольшом количестве, сульфатируется в печени, экскретируется в желчь и выводится с калом.

Элиминация

Период полувыведения урсодезоксихолевой кислоты составляет 3,5 – 5,8 дней.

Глицирризиновая кислота

Абсорбция и биотрансформация

После перорального приема в кишечнике под влиянием фермента β -глюкуронидазы, продуцируемого бактериями нормальной микрофлоры, из глицирризиновой кислоты образуется активный метаболит – β -глицирретовая кислота, которая всасывается в системный кровоток. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) β -глицирретовой кислоты в плазме крови достигается через 11 часов, составляя 267,319 нг/мл. Площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) - 5123,9 нг*ч/мл.

Распределение

В крови β -глицирретовая кислота связывается с альбумином и практически полностью транспортируется в печень.

Элиминация

Выделение β -глицирретовой кислоты происходит преимущественно с желчью, в остаточном количестве – с мочой. Период полувыведения достигает 19 – 23 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая М 101

Натрия кроскармеллоза

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Состав оболочки капсулы (корпус и крышечка):

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона или в пачку из картона с использованием металлизированной пленки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Кыргызская Республика, Республика Казахстан, Республика Армения

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001227)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19 сентября 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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