

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
УРСОСАН® (URSOSAN®)**

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Урсосан®**Международное непатентованное наименование:** урсодезоксихолевая кислота**Лекарственная форма:** капсулы**Состав на 1 капсулу***Действующее вещество:* урсодезоксихолевая кислота 250,00 мг.*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.*Оболочка капсулы:* желатин, титана диоксид.**Описание**

Белые, твердые, непрозрачные желатиновые капсулы № 0.

Содержимое капсул: белый или почти белый порошок, либо белый или почти белый порошок с кусочками массы, либо белый или почти белый спрессованный порошок, распадающийся при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей; желчные кислоты и их производные.**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 (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), концентрации которых у больных с хроническими заболеваниями печени повышены. Уменьшая их концентрацию и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутripеченочного холестаза. Конкурентно 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; повышает растворимость холестерина в желчи; уменьшает литогенный индекс желчи, увеличивает в ней концентрацию желчных кислот, вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых желчных камней, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует его мобилизации из желчных камней. Результатом является растворение холестериновых желчных камней.

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.

Регулирует процессы апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. Задерживает прогрессирование фиброза.

Педиатрическая популяция

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

Согласно данным клинических отчетов, имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения урсодезоксихолевой 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 тонкой кишке и в проксимальной части подвздошной кишки посредством пассивной диффузии (около 90 %), а в дистальной части подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Показатель резорбции обычно составляет 60-80 %.

При приеме внутрь 50 мг УДХК максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) через 30, 60, 90 минут составляет 3,8 ммоль/л, 5,5 ммоль/л и 3,7 ммоль/л, соответственно. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{Cmax}) – 1-3 часа. Связь с белками плазмы высокая – до 96-99 %. Проникает через плацентарный барьер.

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

Урсосан показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3-х лет:

- 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 печени при отсутствии признаков декомпенсации, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз (кистозный фиброз);
- неалкогольная жировая болезнь печени, в том числе неалкогольный стеатогепатит;

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к урсодезоксихолевой кислоте или другим желчным кислотам, или к любому из вспомогательных веществ;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- нарушение сократительной способности желчного пузыря;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков;
- закупорка желчевыводящих путей (окклюзия общего желчного протока или пузырного протока);
- частые эпизоды желчной колики;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженные нарушения функции почек и/или печени.

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.

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 контрацептивы или пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов. Однако пациентам, принимающим Урсосан® для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать эффективные негормональные контрацептивы, так как 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® использоваться не должен. Применение препарата Урсосан® 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, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

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

Масса тела (кг)	Суточная доза (капсулы)
до 60	2
61-80	3
81-100	4
свыше 100	5

Суточную дозу препарата принимают однократно на ночь. Курс лечения – 6-12 месяцев и более до полного растворения камней.

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

В случае если камни в желчном пузыре не уменьшаются в размере после 12 месяцев лечения, препарат следует отменить.

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

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) средняя суточная доза зависит от массы тела и составляет 12-15 мг/кг, при необходимости – 20 мг/кг. В течение первых 3 месяцев лечения суточную дозу препарата следует разделить на 2-3 приема. В случае улучшения биохимических показателей крови суточную дозу препарата принимают однократно на ночь. Рекомендуется следующий режим применения:

Масса тела (кг)	Разовая доза (капсулы)			
	первые 3 месяца лечения			в последующем
	утро	день	вечер	вечер (однократный прием)
47-62	1	1	1	3
63-78	1	1	2	4
79-93	1	2	2	5
94-109	2	2	2	6
Свыше 110	2	2	3	7

Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет. Применение препарата Урсосан® 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 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.

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. раздел «Особые указания»).

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – 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 (капсулы)		
		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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
 от 15.08.2023 № 15715
 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

При дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу 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 – по 250 мг в сутки, перед сном. Курс лечения – от 10-14 дней до 6 месяцев, при необходимости – до 2 лет.

Расчет суточного количества капсул в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата на 1 кг массы тела (мг/кг/сут)

масса тела	10 мг/кг/сут	12 мг/кг/сут	15 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут	30 мг/кг/сут
19-25 кг	1 капсу	1 капсу	2 капсу	2 капсу	3 капсу
26-30 кг	1 капсу	1 капсу	2 капсу	2 капсу	4 капсу
31-35 кг	1 капсу	2 капсу	2 капсу	3 капсу	4 капсу
36-40 кг	2 капсу	2 капсу	2 капсу	3 капсу	5 капсу
41-45 кг	2 капсу	2 капсу	3 капсу	4 капсу	5 капсу
45-50 кг	2 капсу	2 капсу	3 капсу	4 капсу	6 капсу
51-55 кг	2 капсу	3 капсу	3 капсу	4 капсу	7 капсу
56-60 кг	2 капсу	3 капсу	3 капсу	5 капсу	7 капсу
61-65 кг	3 капсу	3 капсу	4 капсу	6 капсу	8 капсу
66-70 кг	3 капсу	3 капсу	4 капсу	6 капсу	8 капсу
71-75 кг	3 капсу	4 капсу	4 капсу	7 капсу	9 капсу
76-80 кг	3 капсу	4 капсу	4 капсу	7 капсу	10 капсу
81-85 кг	4 капсу	4 капсу	5 капсу	8 капсу	10 капсу
86-90 кг	4 капсу	4 капсу	5 капсу	8 капсу	11 капсу
91-95 кг	4 капсу	5 капсу	5 капсу	9 капсу	11 капсу
96-100 кг	4 капсу	5 капсу	6 капсу	9 капсу	12 капсу
101-105 кг	4 капсу	5 капсу	6 капсу	9 капсу	13 капсу
105-110 кг	4 капсу	5 капсу	6 капсу	10 капсу	13 капсу
свыше 110	5 капсу		7 капсу	11капсу	

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 ($< 1/10\ 000$), частота не установлена (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Желудочно-кишечные нарушения:

В клинических исследованиях на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой часто наблюдались диарея (может быть дозозависимой) или неоформленный стул.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

На фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой в очень редких случаях наблюдалось кальцинирование желчных камней.

Редко: преходящее (транзиторное) повышение активности «печеночных» трансаминаз.

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.

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) и ионообменные смолы (колестирамин, 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®.

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.

Было показано, что у здоровых добровольцев урсодезоксихолевая кислота снижает максимальную концентрацию и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) блокатора медленных кальциевых каналов - нитрендипина.

В случае одновременного применения нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты рекомендуется тщательный мониторинг. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина. Имеются также сообщения о снижении терапевтического эффекта дапсона.

Эти сведения, а также данные, полученные *in vitro*, дают основания полагать, что урсодезоксихолевая кислота способна индуцировать ферменты системы цитохрома P450 3A. Тем не менее, результаты контролируемых клинических исследований взаимодействия с будесонидом, который является известным субстратом цитохрома P450 3A, свидетельствуют о том, что урсодезоксихолевая кислота не оказывает выраженного индуцирующего действия на ферменты системы цитохрома P450 3A.

Некоторые лекарственные препараты, такие как эстрогены, прогестогены (пероральные контрацептивы), неомицин, гиполипидемические лекарственные средства (клофибрат), увеличивают секрецию холестерина в печени и насыщение желчи холестерином, и могут стимулировать образование желчных камней, что нивелирует эффект урсодезоксихолевой кислоты, которая используется для растворения камней в желчном пузыре.

Особые указания

Прием препарата Урсосан® должен осуществляться под наблюдением врача.

При приеме препарата с целью растворения желчных камней необходимо соблюдение следующих условий: камни должны быть холестериновыми (рентгеноотрицательными), их размер не должен превышать 15-20 мм, желчный пузырь должен оставаться

функционирующим и должен быть наполнен желчными камнями не более чем наполовину, проходимость пузырного и общего желчного протоков должна быть сохранена.

При длительном (более 1 месяца) приеме 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.

Контроль эффективности лечения проводят каждые 6 месяцев по данным ультразвукового исследования желчного пузыря и желчевыводящих путей. 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 коликов, препарат Урсосан® применять не следует.

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

При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза:

Крайне редко отмечались случаи декомпенсации цирроза печени. После прекращения терапии отмечалось частичное обратное развитие проявления 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».

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 побочные явления.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами

Применение препарата Урсосан® 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

Капсулы, 250 мг.

По 10 капсул в блистер.

1, 5, 6 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

На боковые клапаны пачки могут быть нанесены прозрачные бесцветные наклейки для контроля первого вскрытия.

Условия хранения

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.,

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

или

ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия

142103, Московская область,

г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2

или

АО «Санека Фармасьютикалз»,

ул. Нитранска, д. 100, 92027 Глоговец, Словацкая Республика.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.,

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

Организация, принимающая претензии потребителя

Уполномоченный представитель владельца регистрационного удостоверения в России

АО «ПРО.МЕД.ЦС»,

115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1, этаж 4, помещение 4.

Тел.: +7 (495) 665-61-03, +7 (985) 993-04-15

e-mail: info@promedcs.ru

сайт: www.promedcs.ru