

## **Состав**

*действующее вещество:* ursodeoxycholic acid;

1 капсула содержит 300 мг кислоты урсодеоксихолевой;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твердая желатиновая капсула белого или почти белого цвета, содержащий мелкозернистый порошок белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые для лечения печени и желчевыводящих путей. Код АТХ А05А А02.

## **Фармакодинамика**

Кислота урсодеоксихолевая (УДХК) представляет собой 7-эпимер хенодеоксихолевая кислоты и желчной кислоты, физиологически присутствует в желчи человека в концентрации по сравнению с общим количеством желчных кислот.

УДХК подавляет печеночный синтез и секрецию холестерина, а также абсорбцию холестерина в кишечнике. Вероятно, она оказывает слабое ингибирующее действие на синтез и секрецию в желчь эндогенных желчных кислот и не влияет на выделение фосфолипидов в желчь.

При постоянном приеме препарата концентрация УДХК в желчи достигает максимального значения примерно через 3 недели. Несмотря на нерастворимость в водной среде, холестерин может быть солюбилизирован по меньшей мере двумя различными способами в присутствии дигидроксижовчных кислот. Кроме солюбилизующего холестерина в мицеллах, УДХК обладает уникальным действием вызывает растворения холестерина в виде жидких кристаллов в водной среде. Таким образом, несмотря на то, что введение высоких доз (например, 15-18 мг/кг/сут) не приводит к концентрации УДХК, что превышает 60% от общего количества пула желчных кислот, обогащенная УДХК

желчь эффективно растворяет холестерин. Общий эффект УДХК заключается в увеличении концентрации желчи, при котором происходит насыщение ее холестерином.

Различные механизмы действия УДХК направлены на то, чтобы снизить количество камнеобразующего холестерина, выделяется в желчь, а также солюбилизировать его, что способствует растворению холестериновых желчных камней.

После прекращения приема УДХК концентрация желчной кислоты в желчи падает экспоненциально, снижаясь примерно до 5% - 10% от ее нормального уровня примерно через 1 неделю.

### **Фармакокинетика**

Около 90% терапевтической дозы УДХК всасывается в тонком кишечнике после перорального приема. После абсорбции УДХК через портальную вену поступает в печень и подвергается первичному метаболизму (то есть существует большой эффект первого прохождения), где она конъюгируется с глицином или таурином и затем секретуруется в печеночные желчные протоки. УДХК в желчи концентрируется в желчном пузыре и высвобождается в двенадцатиперстную кишку из желчного пузыря через общие пролива из-за сокращения желчного пузыря, которые являются физиологической реакцией на еду. В системном кровотоке появляются только следовые количества УДХК, очень малое количество ее выводится с мочой. Область терапевтических эффектов препарата находится в печени, желчи и просвете кишечника.

Кроме конъюгации, УДХК не метаболизируется печенью или слизистой оболочкой кишечника. Незначительное количество препарата подвергается бактериальной деградации с каждым циклом печеночной циркуляции. УДХК может быть как окисленная, так и восстановлена на 7-углероде, что дает соответственно 7-кетолитохолеву кислоту (7-КЛХ) или литохолеву кислоту (ЛХК). Кроме того, имеет место бактериальная катализируя деконъюгация глико- и тауроурсодезоксихолевой кислоты в тонком кишечнике. Свободные УДХК, 7-КЛХ и ЛХК является нерастворимыми в водных средах, и большие количества этих соединений выводятся из дистальных отделов кишечника с калом. Реабсорбированная свободная УДХК восстанавливается печенью. 80% ЛХК, образующийся в тонкой кишке, выделяются с фекалиями, но 20%, которые всасываются, сульфатированных по 3-гидроксильной группе в печени до относительно нерастворимых конъюгатов литохолилу, которые выводятся с желчью и растворяются в фекалиях. Поглощенная 7-КЛХ стереоспецифической расщепляется в печени до Хенодиол.

ЛХК образуется путем 7-дегидроксилирования дигидроксижовчних кислот (УДХК и хенодиол) в просвете кишечника. Реакция 7-дегидроксилирования представляется альфа-специфической, то есть хенодиол более эффективно поддается 7-дегидроксилированию, чем УДХК, а для эквимольных доз УДХК и Хенодиол уровне ЛХК, присутствующей в желчи, не изменяются. Во время опытов на животных зафиксировано, что накопление ЛХК приводит к поражению печени за недостаточной активности сульфатации ЛХК. У человека есть способность сульфатуваты ЛХК. У некоторых пациентов в ходе исследований отмечали повреждения печени, однако оно не было связано с терапией УДХК. Это объясняется тем, что у некоторых людей может быть снижена способность к сульфатирования, но это явление не изучено.

## **Показания**

Урсоност назначают пациентам с рентгеннегативными, некальцифицированными камнями желчного пузыря <20 мм в наибольшем диаметре, для которых может быть проведена факультативная холецистэктомия, включая пациентов с высоким хирургическим риском из-за системного заболевания, пациентов пожилого возраста, лиц с индивидуальной непереносимостью общей анестезии или пациентов, которые отказываются от операции.

Урсоност назначают для предотвращения образования желчных камней у пациентов с ожирением, которые планируют быстро сбросить вес.

## **Противопоказания**

Пациенты с кальцифицированными холестериновыми или рентгенконтрастными камнями.

Пациенты с неотложными показаниями к проведению холецистэктомии, включая неремитирующий острый холецистит, холангит, обструкцию желчных путей, желчнокаменная панкреатит, или пациенты с желчно-кишечными фистулами.

Аллергия на желчные кислоты.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин и колестипол, могут влиять на действие УДХК, уменьшая ее всасывания. Было показано, что антациды на основе алюминия адсорбирует желчные кислоты *in vitro*, следовательно, могут снижать всасывание УДХК. Эстрогены, оральные

контрацептивы и клофибрат (а также другие препараты, снижающие уровень липидов) увеличивают секрецию печеночного холестерина и могут снижать эффективность УДХК.

Урсоност может усиливать всасывание циклоспорина в кишечнике. Поэтому у пациентов, принимающих циклоспорин, необходимо контролировать концентрацию этого вещества в крови и в случае необходимости изменять дозу.

В отдельных случаях УДХК может снижать всасывание ципрофлоксацина.

Наблюдалось снижение максимальной концентрации антагониста кальция нитрендипина в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площади под кривой (AUC) при одновременном его применении с УДХК. При взаимодействии с дапсоном отмечалось уменьшение терапевтического эффекта УДХК.

Эти наблюдения и результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о потенциале УДХК индуцировать ферменты типа цитохрома P450 3A. Но контролируемые клинические исследования показали, что УДХК не оказывает существенного индуктивного эффекта для ферментов типа цитохрома P450 3A.

Эстрогенные гормоны и агенты, снижающие концентрацию холестерина в крови, такие как клофибрат, могут способствовать образованию желчных камней, оказывает эффект, противоположный эффекту УДХК, которые применяются для растворения желчных камней.

### **Особенности применения**

Растворения камней желчного пузыря с помощью Урсоноста требует длительной терапии. Полное растворение происходит не у всех пациентов, а рецидив камней в течение 5 лет наблюдается у 50% пациентов, при лечении УДХК. Необходимо тщательно соблюдать условия терапии УДХК, также следует рассмотреть альтернативные методы лечения. Безопасность применения Урсоноста более 24 месяцев не установлена.

Возможность контролировать состав желчи для проверки уменьшения содержания холестерина в желчи является важным элементом благоприятного прогноза результатов лечения.

Пациентам с частыми желчными коликами, инфекциями желчных путей, тяжелыми расстройствами поджелудочной железы или пациентам с заболеваниями кишечника, которые могут влиять на желудочно-печеночную циркуляцию желчных кислот (еюноилеальна резекция или стомоз, регионарный илеит), необходимо с осторожностью применять препарат.

Пациентам, принимающим Урсоност для растворения желчных камней, целесообразно проводить ультразвуковое исследование или холецистография каждые 6 месяцев для проверки эффективности препарата. Одним из показателей прогрессивного лечения может быть наблюдение за составом желчи с целью контроля уменьшения содержания холестерина.

Женщины, которые применяют препарат для растворения желчных камней, должны использовать эффективный негормональный метод контрацепции, поскольку гормональные контрацептивы могут повышать образование камней в желчном пузыре.

Ультразвуковое исследование или холецистография рекомендуется повторять каждые 6 месяцев у пациентов, применяющих Урсоност для растворения желчных камней.

В течение первых 3 месяцев лечения каждые 4 недели врачу необходимо контролировать функции печени путем отбора проб на АСТ, АЛТ и ГГТ и каждые 3 месяца при дальнейшем лечении. Контрольные исследования дают возможность определить, соответствует ли организм пациента на лечение первичного билиарного цирроза, также такой мониторинг дает возможность раннего выявления потенциальных ухудшений печеночной функций.

Растворения холестериновых желчных камней.

Для правильной оценки терапевтического эффекта и для своевременного выявления кальцифицированных желчных камней, их размеров и состояния необходимо проводить визуализацию желчного пузыря (оральную холецистография): общее изображение и окклюзии в положениях пациента стоя, лежа на спине (ультразвуковое исследование) через 6-10 месяцев после начала лечения, принимая во внимание размер камней.

Нецелесообразно применять УДХК, если желчный пузырь нельзя визуализировать рентгеном при кальцифицированных желчных камнях, нарушениях сокращений желчного пузыря или при частых желчных коликах.

*Применение у пожилых людей.*

В клинических исследованиях около 4% пациентов составляли люди в возрасте от 65 лет (примерно 3% были старше 75 лет). Никаких возрастных различий в показателях безопасности и эффективности обнаружено не было. Другие зарегистрированные клинические исследования не выявили различий у пациентов пожилого возраста и пациентов младшего возраста. Однако нельзя исключать небольшие различия в эффективности и большей чувствительности

некоторых пожилых людей, принимающих Урсоност. Поэтому рекомендуется индивидуальный подбор дозы для пациентов данной возрастной категории.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не наблюдалось влияния на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Нет достаточных данных относительно применения лекарственного средства во время беременности, особенно в I триместре. Исследования на животных свидетельствуют о тератогенный эффект на ранних стадиях беременности.

Не следует применять УДХК в период беременности, если в этом нет особой необходимости. Женщинам репродуктивного возраста можно применять Урсоност, только если они пользуются испытанными средствами контрацепции. Рекомендуются негормональные контрацептивы или пероральные средства контрацепции с низким содержанием эстрогенов. Если пациенты принимают УДХК как средство для растворения желчных камней, следует использовать только эффективные негормональные контрацептивы, поскольку гормональные средства контрацепции могут способствовать образованию желчных камней. Перед началом лечения необходимо исключить вероятность беременности.

Нет сведений о проникновении Урсоноста в грудное молоко. Поэтому не следует применять препарат в период кормления грудью. Если лечение УДХК обязательное, то грудное вскармливание следует прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Применять УДХК следует под наблюдением врача.

Капсулы нужно глотать целиком, запивая жидкостью. Необходимо соблюдать регулярности приема.

Для пациентов, масса тела которых меньше 47 кг или у которых возникают трудности при глотании капсул, рекомендуется применять препарат в другой лекарственной форме (например, суспензия).

*Растворения желчных камней.*

Рекомендуемая доза для лечения ЛС Урсоност для рентгенконтрастных камней желчного пузыря составляет 8-10 мг/кг/сут в 2 или 3 приема.

Контрольное ультразвуковое исследование желчного пузыря необходимо проводить каждые 6 месяцев в течение первого года терапии препаратом. Если желчные камни растворяются, применение препарата следует продолжать и проводить ультразвуковое исследование каждые 1-3 месяца. У большинства пациентов, у которых в конечном итоге наблюдали полное растворение камней, частичное или полное растворение камней наблюдалось при первой оценке лечения. Если частичное растворение камней не наблюдается после 12 месяцев терапии препаратом Урсоност, вероятность успеха значительно снижается.

### *Профилактика камнеобразования.*

Рекомендуемая доза для профилактики желчных камней у пациентов, которые планируют быстрое снижение веса, составляет 600 мг/сут (по 300 мг 2 раза в сутки).

### **Дети**

Нет достаточного опыта применения препарата у детей.

### **Передозировка**

При передозировке возможна диарея. Другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку поглощение УДХК уменьшается при увеличении дозы, поэтому большинство ее количества выводится с калом.

В случае появления диареи дозу нужно уменьшить, а если диарея постоянна - терапию прекратить.

В специфических мероприятиях нужды нет. Лечение диареи - симптоматическое, направленное на восстановление баланса жидкости и электролитов.

Известны случаи передозировки УДХК при применении препарата в дозе до 4 г в сутки, но такая доза не имела значимых последствий.

Если случайно была принята большая доза УДХК, рекомендуется принять обычные меры, как при интоксикациях, или назначить холестирамин для связывания желчных кислот.

### Дополнительная информация по особым групп пациентов

Длительная терапия высокими дозами УДХК (28-30 мг/кг/сут) у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (применение по незарегистрированным показаниям) была связана с более высокой частотой серьезных нежелательных

явлений.

## **Побочные реакции**

При проведении исследований, характер и частота побочных реакций были одинаковыми во всех группах. Ниже приведены побочные реакции и состояния, которые встречаются чаще всего:

*Общие расстройства:*

- гриппоподобные симптомы, аллергия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

- боль в животе, диспепсия, запор, диарея, тошнота, рвота, холецистит.

*Со стороны дыхательной системы:*

- бронхит, кашель, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:*

- артралгия, артрит, боли в спине.

*Со стороны нервной системы:*

- головокружение, головная боль.

*Со стороны кожи и придатков:*

- выпадение волос.

*Со стороны мочеполовой системы:*

- инфекции мочевыводящих путей.

*Реакции повышенной чувствительности:*

- очень редко возможны аллергические реакции, включая сыпь, крапивницу.

## **Срок годности**

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия хранения**



Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Евертоджен Лайф Саенсиз Лимитед.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Плот №: Эс-8, Эс-9, Эс-13/Пи и Эс-14/Пи Те Ес Ай Ай Си, Фарма Эс И Зет, Грин Индастриал Парк Полепалли (Ви), Едчерла (Эм), Махабубнагар, Телангана , ИН-509301, Индия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).