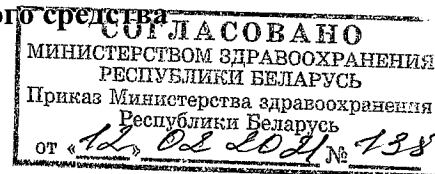


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Холудексан-Реп / Choludexan-Reb



**Международное непатентованное название:** Урсодезоксихолевая кислота / Ursodeoxycholic acid

**Форма выпуска:** суспензия для приема внутрь 250 мг/5 мл.

**Описание:** суспензия от белого до почти белого цвета, с запахом лимона, содержащая небольшие воздушные пузырьки. Допускается расслоение суспензии, которое устраняется при взбалтывании.

### Состав

5 мл лекарственного средства содержат:

**активное вещество:** урсодезоксихолевая кислота 250 мг.

**вспомогательные вещества:** бензойная кислота, глицерин, целлюлоза микрокристаллическая, кармеллоза натрия, ксилитол, пропиленгликоль, натрия хлорид, натрия цитрат, натрия цикламат, лимонная кислота безводная, ароматизатор «Лимонный» (мальтодекстрин, вкусовая добавка, гуммиарабик (E414), диоксид кремния (E551), альфа-токоферол (E307)), вода очищенная.

### Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения заболевания печени и желчевыводящих путей. Средства на основе желчных кислот.

Код АТХ: А05АА02

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Урсодезоксихолевая кислота оказывает прямое цитопротективное мембраностабилизирующее действие на гепатоциты, холангиоциты и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта. Предположительно, в результате дисперсии холестерина и образования жидкостных кристаллов, происходит постепенное растворение холестериновых камней.

Согласно общепринятым данным, эффект урсодезоксихолевой кислоты на болезни печени и холестатические заболевания достигается путем равного обмена липофильных, детергентноподобных токсических желчных кислот, что приводит к улучшению секреторной способности гепатоцитов и к иммунорегуляторным процессам.

Педиатрическая практика:

Муковисцидоз

Согласно клиническим отчетам долгосрочного опыта применения (до 10 лет и более) лечение урсодезоксихолевой кислотой педиатрических больных, страдающих кистозным фиброзом, ассоциированным с гепатобилиарными заболеваниями, - возможно. Существует доказательство того, что терапия урсодезоксихолевой кислотой может уменьшить пролиферацию желчных протоков, остановить прогрессирование гистологических повреждений и даже способствовать обратному развитию гепатобилиарных изменений, если препарат был назначен на ранней стадии заболевания. С целью оптимизации эффективности лечения, назначать урсодезоксихолевой следует

сразу же, как только диагностирован кистозный фиброз, ассоциированный с гепатобилиарными заболеваниями.

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь урсодезоксихолевая кислота быстро абсорбируется в тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки путем пассивной диффузии, а в дистальном отделе подвздошной кишки – за счет активного транспорта. Абсорбируется около 60–80 % принятого объема. После абсорбции 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 абсорбируется 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 с калом.

Период полураспада урсодезоксихолевой кислоты составляет от 3,5 до 5,8 дней.

### **Показания к применению**

Для лечения первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) у пациентов без декомпенсации цирроза печени.

Для растворения холестериновых камней. Эти камни должны быть рентгенопрозрачными (невидимые на обыкновенной рентгенограмме) и не превышать 15 мм в диаметре. Несмотря на наличие камней, функция желчного пузыря должна быть сохранена;

#### *Дети и подростки:*

Для лечения гепатобилиарного заболевания, ассоциированного с муковисцидозом у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

### **Способ применения и дозы**

Какие-либо возрастные ограничения для применения лекарственного препарата Холудексан-Реб отсутствуют.

Перед употреблением взбалтывают флакон. Для дозирования используют мерный стакан или мерный шприц.

При различных показаниях рекомендуется следующая суточная доза:

#### Для растворения холестериновых камней

Около 10 мг урсодезоксихолевой кислоты на кг массы тела в день, что соответствует:

Масса тела, кг	Соответствующее количество, мл
5-7	1,25
8-12	2,50
13-18	3,75
19-25	5,00
26-35	7,50
36-50	10,00
51-65	12,50
66-80	15,00
81-100	20,00
Свыше 100	25,00

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Лекарственный препарат Холудексан-Реб следует принимать вечером перед сном. Его нужно принимать регулярно.

Как правило, длительность лечения для растворения желчных камней составляет 6-24 месяцев. Если размер камней по истечении 12 месяцев лечения не уменьшается, прием препарата продолжать не следует. Каждые 6 месяцев успех лечения следует контролировать сонографически или рентгенологически. При последующих осмотрах следует обращать внимание, не возник ли за этот промежуток времени кальциноз камней. В случае если это произошло, применение препарата должно быть прекращено.

Для лечения билиарного цирроза печени

Суточная доза зависит от массы тела и составляет  $14 \pm 2$  мг урсодезоксихолевой кислоты/кг массы тела.

В первые 3 месяца лечения препаратом суточную дозу следует разделить на несколько приемов. После улучшения результатов лабораторных показателей (печеночных проб) суточную дозу препарата можно принимать один раз в день, вечером:

Масса тела, кг	Соответствует, мл			
	Первые 3 месяца лечения			Впоследствии Вечер (1 раз в день)
	Утро	День	Вечер	
8-11	-	1,25	1,25	2,5
12-15	1,25	1,25	1,25	3,75
16-19	2,5	-	2,5	5
20-23	1,25	2,5	2,5	6,25
24-27	2,5	2,5	2,5	7,5
28-31	1,25	2,5	5	8,75
32-39	2,5	2,5	5	10
40-47	2,5	5	5	12,5
48-62	5	5	5	15
63-80	5	5	10	20
81-95	5	10	10	25
96-115	10	10	10	30
Свыше 115	10	10	15	35

Соответствие отмеряемого объема суспензии и концентрации урсодезоксихолевой кислоты:

Суспензия для приема внутри	Урсодезоксихолевая кислота
35 мл	1 750 мг
30 мл	1 500 мг
25 мл	1 250 мг
20 мл	1 000 мг
15 мл	750 мг
12,5 мл	625 мг
10 мл	500 мг
8,75 мл	437,5
7,5 мл	375 мг
6,25 мл	312,5 мг
5 мл	250 мг
3,75 мл	187,5 мг
2,5 мл	125 мг
1,25 мл	62,5 мг

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Лекарственный препарат следует принимать в соответствии с графиком приема, приведенным выше. Необходимо соблюдать регулярность приема. Применение лекарственного препарата при билиарном циррозе печени может быть неограниченным по времени. В редких случаях у пациентов с билиарным циррозом печени клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, происходит усиление зуда. В таком случае лечение следует продолжать, принимая сначала пониженную суточную дозу лекарственного препарата, после чего постепенно повышать дозу (еженедельное увеличение суточной дозы) до достижения назначенного режима дозирования.

*Дети и подростки:*

Дети с муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 18 лет:

Для детей с муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 18 лет доза составляет 20 мг/кг/день и распределяется на 2-3 приема с последующим повышением до 30 мг/кг/день в случае необходимости.

Дети с массой тела менее 10 кг поражаются очень редко. В этом случае следует использовать имеющиеся в продаже одноразовые шприцы.

*Особенности применения у детей*

Разовые дозы для детей с массой тела до 10 кг следует набирать шприцем из мерного стакана, который идет в комплекте. Для этого используется шприц для однократного применения объемом 2 мл с ценой деления 0,1 мл. Одноразовые шприцы не включены в комплект, однако свободно продаются в аптеках.

Для того чтобы ввести необходимую дозу с помощью шприца, следует придерживаться следующих этапов:

1. Перед тем как открыть стеклянный флакон, его необходимо встряхнуть.
2. Далее следует налить небольшое количество суспензии в мерный стаканчик.
3. Набрать в шприц немного больше суспензии, чем нужно.
4. Нажать пальцем на поршень шприца, чтобы удалить пузырьки воздуха из набранной суспензии.
5. Проверить объем суспензии в шприце, при необходимости отрегулировать.
6. Осторожно ввести содержимое шприца непосредственно в рот ребенку.

*Нельзя набирать шприц непосредственно из флакона. Нельзя выливать неиспользованную суспензию из мерного стаканчика или шприца обратно во флакон.*

Для детей с массой тела менее 10 кг: 20 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/день.

Устройство для измерения объема: одноразовый шприц

Масса тела, в кг	Холудексан-Реб 250 мг/5 мл суспензия, в мл	
	Утро	Вечер
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

Для массы тела более 10 кг: 20-25 мг урсодезоксихолевой кислоты/кг/день

Устройства для измерения объема: стакан из комплекта и шприц из комплекта

Масса тела, в кг	Суточная доза урсодезокси-холевой кислоты, в мг/кг массы тела	Холудексан-Реб 250 мг/5 мл суспензия			
		Утро		День	
		В мл	Дозирование производится	В мл	Дозирование производится
11-12	21-23	2,5 мл	Шприцом из комплекта	2,5 мл	Шприцом из комплекта
13-15	21-24	2,5 мл	Шприцом из комплекта	3,75 мл	Шприцом из комплекта
16-18	21-23	3,75 мл	Шприцом из комплекта	3,75 мл	Шприцом из комплекта
19-21	21-23	3,75 мл	Шприцом из комплекта	5 мл	Шприцом из комплекта
22-23	22-23	5 мл	Шприцом из комплекта	5 мл	Шприцом из комплекта
24-26	22-23	5 мл	Шприцом из комплекта	6,25 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 1,25 мл)
27-29	22-23	6,25 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 1,25 мл)	6,25 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 1,25 мл)
30-32	21-23	6,25 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 1,25 мл)	7,5 мл	Стакан из комплекта
33-35	21-23	7,5 мл	Стакан из комплекта	7,5 мл	Стакан из комплекта
36-38	21-23	7,5 мл	Стакан из комплекта	8,75 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 3,75 мл)
39-41	21-22	8,75 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 3,75 мл)	8,75 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 3,75 мл)
42-47	20-22	8,75 мл	Шприцом из комплекта (полный шприц и 3,75 мл)	10 мл	Стакан из комплекта
48-56	20-23	10,25 мл	7,5 мл стаканом и 3,75 мл шприцом из комплекта	10,25 мл	7,5 мл стаканом и 3,75 мл шприцом из комплекта
57-68	20-24	13,75 мл	12,5 мл стаканом и 1,25 мл шприцом из комплекта	13,75 мл	12,5 мл стаканом и 1,25 мл шприцом из комплекта
69-81	20-24	16,25 мл	15 мл стаканом и 1,25 мл шприцом из комплекта	16,25 мл	15 мл стаканом и 1,25 мл шприцом из комплекта
82-100	20-24	20 мл	Стакан из комплекта	20 мл	Стакан из комплекта

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

>100		21,25 мл	20 мл стаканом и 1,25 мл шприцом из комплекта	21,25 мл	20 мл стаканом и 1,25 мл шприцом из комплекта
------	--	----------	---	----------	---

### **Противопоказания**

Лекарственный препарат не следует назначать для лечения пациентов с:

- острым воспалением желчного пузыря и желчевыводящих путей
- непроходимостью желчных путей (общего желчного протока или протока пузыря)
- частыми желчными коликами
- рентгеноконтрастными, кальцинированными желчными камнями
- нарушением способности желчного пузыря сокращаться; повышенной чувствительностью к желчным кислотам или какому-либо из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

*Дети и подростки:*

- неудачная гепатоэнтеностомия или невозможность восстановления нормального оттока желчи у детей с атрезией желчевыводящих путей

### **Побочное действие**

Использованные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: 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 ( $< 1/10000$ )

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – пастообразный стул, диарея; очень редко – сильные боли с правой стороны в области живота во время лечения первичного билиарного цирроза.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко – кальцинирование камней, декомпенсация цирроза печени во время лечения поздних стадий первичного билиарного цирроза, которая исчезает после отмены препарата.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко – крапивница.

ОДОБРАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### **Меры предосторожности**

Препарат содержит натрий, что следует учитывать у пациентов с натриевой диетой (в 5 мл суспензии содержится 0,50 ммоль (11,39 мг) натрия).

Прием препарата Холудексан-Реб должен осуществляться под наблюдением врача. В течение первых трех месяцев лечения за функциональными показателями печени АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) и  $\gamma$ -GT следует наблюдать каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. Помимо возможности выявления пациентов, отвечающих и не отвечающих на лечение, этот мониторинг позволит на ранней стадии выявить потенциальное нарушение функции печени, особенно у пациентов на поздней стадии первичного билиарного цирроза.

#### **При применении для растворения холестериновых желчных камней**

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 колик, препарат Холудексан-Реб применять не следует.

Женщинам, принимающим Холудексан-Реб для растворения камней, следует использовать негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные контрацептивы могут способствовать образованию желчных камней.

#### **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 клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может усилиться зуд. В этом случае доза Холудексан-Реб должна быть снижена до 250 мг в день и затем постепенно повышена, как описано в разделе «Способ применения и дозы».

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

#### Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

Холудексан-Реб не влияет на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций.

#### Фертильность, беременность и лактация

В исследованиях на животных не показано влияния урсодезоксихолевой кислоты на фертильность. Данные о влиянии урсодезоксихолевой кислоты на фертильность у человека после лечения урсодезоксихолевой кислотой не доступны.

Данные об использовании урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность на ранних сроках беременности. Не следует применять лекарственный препарат Холудексан-Реб 250 мг/5 мл суспензия во время беременности без крайней необходимости. 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. У пациенток, принимающих лекарственный препарат для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать эффективные негормональные средства контрацепции, поскольку гормональные пероральные контрацептивы могут усиливать камнеобразование в желчном пузыре. До начала лечения следует исключить возможность беременности.

По данным немногих описанных случаев применения препарата у женщин, кормящих грудью, концентрации урсодезоксихолевой кислоты в грудном молоке очень низкие, и, вероятно, нежелательные реакции у вскармливаемых младенцев не ожидаются.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами***

Препарат Холудексан-Реб не следует применять совместно с холестиолом, антацидами, содержащими алюминия гидроксид и/или смектит (алюминия оксид), потому что данные препараты связывают урсодезоксихолевую кислоту в кишечном тракте и тем самым ингибируют абсорбцию и эффективность. Если применение препарата, содержащего одно из этих веществ необходимо, то его нужно принимать, по крайней мере, за 2 часа перед или после приема Холудексан-Реб.

Препарат Холудексан-Реб может влиять на абсорбцию циклоспорина из кишечника. У пациентов, получающих терапию циклоспорином, концентрации этого вещества в крови должны контролироваться врачом, и дозу циклоспорина следует отрегулировать.

В отдельных случаях препарат Холудексан-Реб может уменьшать абсорбцию ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев совместное применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило к небольшому повышению плазменных концентраций розувастатина. Клиническая значимость этого взаимодействия и взаимодействия с другими статинами неизвестна.

Было показано, что урсодезоксихолевая кислота снижает пиковые плазменные концентрации (C<sub>max</sub>) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) антагониста кальция нитрендипина у здоровых добровольцев. Рекомендован тщательный мониторинг при совместном применении нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты. Может быть

С. Г. ЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
с. холестирамин

необходимым повышением дозы нитрендипина. Также сообщалось о взаимодействии со снижением терапевтической эффективности дапсона.

Эти наблюдения согласуются с результатами, полученными *in vitro*, и могут указывать на способность урсодезоксихолевой кислоты индуцировать ферменты системы цитохрома P450 3A. Однако индукция не наблюдалась в тщательно спланированных исследованиях взаимодействия с будесонидом, который является хорошо известным субстратом цитохрома P450 3A.

Такие препараты, как эстрогенные гормоны и гипохолестеринемические средства (такие как клофибраты) повышают секрецию холестерина в печени и таким образом могут способствовать образованию желчных камней, что является противоположным эффектом по отношению к урсодезоксихолевой кислоте, применяемой для растворения желчных камней.

### ***Передозировка***

В случае передозировки может возникнуть диарея. В целом, другие симптомы передозировки маловероятны, потому что абсорбция урсодезоксихолевой кислоты уменьшается по мере повышения дозы и таким образом, она выделяется наружу с калом. Профилактических специальных мер не требуется, а последствия диареи следует лечить симптоматически путем восстановления водно-солевого баланса.

### **Дополнительная информация о специальных группах населения**

Долгосрочная терапия высокими дозами урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/кг/день) у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (использование вне зарегистрированных показаний) сопровождалась более высокой частотой серьезных нежелательных эффектов.

### ***Условия хранения и срок годности***

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте! Не замораживать. После вскрытия флакона лекарственное средство использовать в течение 4 месяцев.

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### ***Условия отпуска***

По рецепту врача.

### ***Упаковка***

По 100 мл или 250 мл лекарственного средства во флаконе из светозащитного стекла с крышкой полимерной укупорочно-навинчиваемой с контролем первого вскрытия. 1 флакон со шприцом оральным и стаканом дозирующим вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

### ***Информация о производителе***

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь