

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ХОЛУДЕКСАН (CHOLUDEXAN)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* урсодезоксихолева кислота;

1 капсула містить урсодезоксихолевої кислоти 300 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*склад капсули:* заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), желатин.

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:* непрозорі, тверді желатинові капсули, корпус рожевого кольору, кришечка червоно-коричневого кольору, що містять порошок білого або майже білого кольору.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують при біліарній патології. Код АТХ А05А А02.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини.

Після перорального застосування вона знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину до жовчі. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів.

Згідно з сучасними знаннями вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при

захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами.

### *Застосування дітям*

#### Муковісцидоз

Доступна інформація з клінічних звітів, що стосується тривалого застосування урсодезоксихолевої кислоти (протягом періоду до 10 років) при лікуванні дітей з гепатобіліарними порушеннями, пов'язаними з муковісцидозом. Існують дані на користь того, що застосування урсодезоксихолевої кислоти може зменшити проліферацію в жовчних протоках, зупинити прогресування гістологічних змін і навіть усунути гепатобіліарні зміни за умови початку застосування на ранніх стадіях муковісцидозу. Для кращої ефективності лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти має бути розпочато відразу ж після уточнення діагнозу муковісцидозу.

#### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні урсодезоксихолева кислота швидко абсорбується в тонкій та верхній клубовій кишках шляхом пасивного транспорту, а в термінальній клубовій кишці – шляхом активного транспорту. Швидкість абсорбції зазвичай становить 60–80 %.

Після всмоктування жовчна кислота підлягає у печінці майже повній кон'югації з амінокислотами гліцином та таурином і після цього екскретується з жовчю. Кліренс першого проходження через печінку становить до 60 %.

Залежно від добової дози і основного порушення або стану печінки більш гідрофільна урсодезоксихолева кислота кумулюється в жовчі. Водночас спостерігається відносно зменшення інших більш ліпофільних жовчних кислот.

Під впливом кишкових бактерій відбувається часткова деградація до 7-кетолітохолевої та літохолевої кислот. Літохолева кислота є гепатотоксичною і викликає ушкодження паренхіми печінки у деяких видів тварин. У людини поглинається лише незначна її кількість, яка у печінці сульфатується і таким чином детоксикується, перш ніж бути виведеною з жовчю і, нарешті, – з калом.

Біологічний період напіврозпаду урсодезоксихолевої кислоти становить 3,5–5,8 дня.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

· Захворювання, що супроводжуються порушеннями функції продукування жовчі, включаючи перенасичення холестерином.

- Профілактика утворення та розчинення холестеринових рентгеннегативних жовчних каменів у хворих з функціонуючим жовчним міхуром та каменів у загальній жовчній протоці (залишкових або рецидивуючих каменів після операції на жовчних протоках).
- Жовчна диспепсія.

- Гепатобілярні розлади при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини, жовчних кислот або до будь-яких інших допоміжних речовин лікарського засобу.
- Гостре запалення жовчного міхура або жовчних проток.
- Непрохідність жовчних проток (закупорка загальної жовчної протоки або протоки міхура).
- Часті епізоди печінкових колік.
- Рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура.
- Порушення скоротності жовчного міхура.
- Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в активній фазі.
- Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Холестирамін, холестипол, антацидні засоби, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит*

При одночасному застосуванні з такими засобами відбувається зв'язування урсодезоксихолевої кислоти у кишечнику і, таким чином, перешкоджання її поглинанню та зниження ефективності. Лікарський засіб не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними засобами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит. У разі необхідності застосування цих засобів, їх потрібно приймати щонайменше за 2 години перед або через 2 години після прийому лікарського засобу.

#### *Циклоспорин*

При одночасному застосуванні з урсодезоксихолевою кислотою можливе посилення поглинання циклоспорину з кишечнику. У разі одночасного застосування цих засобів слід перевіряти концентрацію циклоспорину в плазмі крові і у разі необхідності коригувати його дозу.

#### *Ципрофлоксацин*

При одночасному застосуванні з урсодезоксихолевою кислотою в окремих випадках можливе зменшення поглинання ципрофлоксацину.

#### *Розувастатин*

У клінічному дослідженні у здорових добровольців одночасне застосування урсодезоксихолевої кислоти (у дозі 500 мг/добу) і розувастатину (у дозі 20 мг/добу) призводило до деякого підвищення концентрації розувастатину в плазмі крові. Клінічна значущість даної взаємодії, а також значимість щодо інших статинів невідома.

#### *Нітрендипін*

Доведено, що урсодезоксихолева кислота зменшує максимальну плазмову концентрацію ( $C_{max}$ ) і площу під кривою (AUC) антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнта. Може бути потрібне підвищення дози нітрендипіну.

#### *Дапсон*

При одночасному застосуванні з урсодезоксихолевою кислотою повідомлялося про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

Ці відомості, а також дані, отримані *in vitro*, дають змогу припустити, що урсодезоксихолева кислота потенційно може викликати індукцію ферментів цитохрому P450 3A. Але в добре спланованому дослідженні взаємодії з будесонідом, що є доведеним субстратом цитохрому P450 3A, подібного ефекту не спостерігалось.

#### *Естрогенні гормони, засоби для зменшення концентрації холестерину в плазмі крові*

При одночасному застосуванні з такими засобами можливе підсилення секреції холестерину печінкою і, таким чином, спричинення каменеутворення в жовчному міхурі, що є протилежним ефектом для урсодезоксихолевої кислоти, яку застосовують для їх розчинення.

#### *Гепатотоксичні засоби*

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати одночасно з такими засобами.

#### *Особливості застосування.*

Застосування лікарського засобу слід здійснювати під наглядом лікаря.

Підставою для застосування урсодезоксихолевої кислоти для розчинення каменів є холестеринова природа самих каменів, показником чого є їх рентгенопрозорість.

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам із частими жовчними коліками, інфекціями жовчного міхура, серйозними порушеннями з боку підшлункової залози або кишковими захворюваннями, які можуть призводити до зміни ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот (резекція та стома клубової кишки, регіональний ілеїт).

На початку довгострокового лікування для розчинення каменів слід здійснити моніторинг рівнів трансаміназ та лужної фосфатази.

Протягом перших трьох місяців лікування функціональні показники роботи печінки (АСТ, АЛТ і ГГТ) слід контролювати кожні 4 тижні, а в подальшому – 1 раз на три місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність відповіді на лікування у пацієнтів з первинним біліарним цирозом (ПБЦ), а також своєчасно виявити потенційні порушення функції печінки, особливо у пацієнтів з ПБЦ на пізніх стадіях.

#### *Застосування для розчинення холестеринових жовчних каменів*

Для того, щоб оцінити прогрес у лікуванні, а також для своєчасного виявлення будь-яких ознак кальцифікації каменів залежно від розміру каменів, слід проводити візуалізацію жовчного міхура (пероральна холецистографія) з оглядом затемнень у положенні пацієнта стоячи і

лежачи на спині (під ультразвуковим контролем) через 6–10 місяців після початку застосування лікарського засобу. У подальшому ефективність лікування слід перевіряти шляхом холецистографічних або ультразвукових досліджень кожні 6 місяців.

Лікарський засіб не слід застосовувати, якщо жовчний міхур неможливо візуалізувати на рентгенівських знімках або в разі кальцифікації каменів, порушення скоротливості жовчного міхура або частих печінкових коліках.

Жінки, які застосовують лікарський засіб для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть підвищувати утворення каменів у жовчному міхурі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Лікування пацієнтів із ПБЦ на пізній стадії*

Під час застосування урсодезоксихолевої кислоти дуже рідко повідомлялося про декомпенсацію цирозу печінки, яка частково може регресувати після припинення лікування.

Дуже рідко на початку лікування у пацієнтів із ПБЦ можливе посилення симптомів, наприклад може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу лікарського засобу слід зменшити.

Вища ймовірність розчинення існує щодо каменів малих розмірів у функціонуючому жовчному міхурі; десатурація жовчі в холестерин являє собою важливий прогностичний елемент успішного завершення лікування, але не є визначальним, так як розчинення можливо також у результаті фізичного процесу утворення рідких кристалів незалежно від стану насичення.

При появі діареї слід зменшити дозування. Якщо діарея не припиняється, застосування лікарського засобу слід припинити.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність*

Дані щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності на ранніх стадіях вагітності.

Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків нагальної потреби.

Жінки репродуктивного віку можуть застосовувати лікарський засіб лише за умови, якщо вони використовують надійні засоби контрацепції. Рекомендується використовувати негормональні протизаплідні засоби або пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів. Пацієнткам, які застосовують лікарський засіб для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні пероральні контрацептиви можуть посилювати каменеутворення в жовчному міхурі. До початку лікування слід виключити можливість вагітності.

### *Період годування груддю*

За даними декількох зафіксованих випадків застосування урсодезоксихолевої кислоти жінкам, які годують груддю, її вміст у молоці був дуже низький, тому не слід очікувати розвитку будь-яких небажаних явищ у дітей, які отримують таке молоко.

### *Фертильність*

Дослідження у тварин не показали впливу урсодезоксихолевої кислоти на фертильність. Дані про вплив на фертильність у людини відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Урсодезоксихолева кислота не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікарський засіб призначений для перорального застосування.

#### *Тривале застосування для зниження літогенних характеристик жовчі*

Рекомендована добова доза лікарського засобу становить 5–10 мг/кг маси тіла. В середньому це становить 300–600 мг на добу (після або під час вживання їжі та ввечері).

Для підтримки умов, що сприяють розчиненню каменів, тривалість лікування повинна безперервно становити не менше 4–6 місяців, а також до 12 місяців або довше. Слід продовжувати застосування лікарського засобу ще протягом 3–4 місяців після підтвердження зникнення каменів за результатами рентгенологічного або ехографічного дослідження. Проте тривалість лікування не повинна перевищувати 2 роки.

#### *Диспептичні синдроми та підтримуюче лікування*

Рекомендована доза лікарського засобу становить 300 мг на добу, розподілена на 2–3 прийоми (застосовувати препарати урсодезоксихолевої кислоти у відповідному дозуванні).

Дозування лікарського засобу можна змінити на розсуд лікаря.

Принципових обмежень для застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти дітям немає, але урсодезоксихолеву кислоту у капсулах не слід застосовувати дітям з масою тіла менше 47 кг. Якщо дитина важить менше 47 кг та/або має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати препарати урсодезоксихолевої кислоти в іншій лікарській формі, наприклад у формі суспензії.

### *Муковіцидоз*

*Діти віком від 6 до 18 років*

Рекомендована добова доза лікарського засобу становить 20 мг/кг маси тіла, розподілена на 2-3 прийоми. При необхідності дозу можна збільшити до 30 мг/кг маси тіла.

*Діти.*

Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 6 до 18 років при гепатобіліарних розладах при муковісцидозі.

### ***Передозування.***

При передозуванні урсодезоксихолевої кислоти можлива діарея. Взагалі інші симптоми передозування малоймовірні, оскільки при збільшенні дози рівень всмоктування урсодезоксихолевої кислоти зменшується і більша частина введеної дози буде виводитися з фекаліями. Випадки передозування більше 4 г/добу не описані (ця доза добре переноситься).

У разі передозування проведення специфічних заходів не потрібне; наслідки діареї необхідно лікувати симптоматично, з відновленням балансу рідини та електролітів.

При випадковому пероральному прийомі дуже високої дози урсодезоксихолевої кислоти рекомендується вжити звичайних застережних заходів, рекомендованих при отруєннях, і прийняти холестирамин з урахуванням його здатності утворювати хелати з жовчними кислотами.

*Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів*

Тривала терапія високими дозами урсодезоксихолевої кислоти (28-30 мг/кг/добу) у пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом (застосування за незареєстрованим показанням) була пов'язана з більш високою частотою серйозних небажаних явищ.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції класифікують залежно від частоти: дуже часто ( $>1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); дуже рідко ( $<1/10000$ ); частота невідома (частоту не можна оцінити на основі наявних даних).

*З боку травного тракту*

При лікуванні урсодезоксихолевою кислотою повідомлялося про випадки пастоподібного випорожнення або діареї.

Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу відзначався сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підбер'ї.

*З боку печінки та жовчного міхура*

Дуже рідко при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

Упродовж терапії розвинених стадій ПБЦ дуже рідко спостерігається декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування.

#### *З боку імунної системи*

Дуже рідко можливі алергічні реакції, включаючи висипання, кропив'янку.

Переносимість урсодезоксихолевої кислоти при застосуванні у рекомендованих дозах зазвичай добра. Відзначено поодинокі випадки абдомінальних порушень, що зазвичай зникали впродовж лікування.

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 капсул у блістері, по 2 або 5, або 6, або 10 блістерів в картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**



15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Džadedesi №50 Güneşli Bağcılar/İstanbul, Türkiye/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Güneşli Bağcılar/Istanbul, Turkey.

## **Заявник.**

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.