

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГРИНТЕРОЛ®

(GRINTEROL)

Склад:

діюча речовина: ursodeoxycholic acid;

1 капсула тверда містить 250 мг урсодезоксихолевої кислоти;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид, магнію стеарат;

капсула (корпус та кришечка): титану діоксид (E 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули білого кольору. Вміст – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Код АТХ А05А А02.

Засоби, що застосовують у разі захворювань печінки, ліпотропні речовини. Код АТХ А05В.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

У жовчі людини знайдено незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти.

Після прийому внутрішньо 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 зі сучасними даними 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

Застосування урсодезоксихолевої кислоти може зменшити проліферацію в жовчних протоках, зупинити прогресування гістологічних змін і навіть усунути гепатобіліарні зміни, за умови початку терапії на ранніх стадіях муковісцидозу. Для більшої ефективності лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти необхідно розпочати 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 %. У печінці жовчна кислота підлягає майже повній кон'югації з амінокислотами гліцином та таурином і після цього виводиться з жовчю. Кліренс першого проходження через печінку становить до 60 %.

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

Під впливом кишкових бактерій відбувається часткова деградація до 7-кетолітохолової та літохолової кислот. Літохолова 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, детоксифікується, перш ніж бути виведеною з жовчю і, нарешті, з калом.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Розчинення рентгенонегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на наявність у ньому жовчного(их) каменя(нів).

Лікування біліарного рефлюкс-гастриту.

Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

Лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу 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.

Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарський засіб Гринтерол® не можна застосовувати одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними препаратами, що містять гідроокис алюмінію та/або смектит, оскільки ці препарати зв'язують урсодезоксихолеву кислоту в кишечнику і, таким чином, перешкоджають її поглинанню та знижують ефективність. Якщо застосування препаратів, що містять одну з названих речовин, необхідне, їх потрібно приймати щонайменше за 2 години до або через 2 години після прийому капсул Гринтерол®.

Урсодезоксихолева кислота може посилити поглинання циклоспорину з кишечника. У пацієнтів, які приймають циклоспорин, лікар має перевіряти концентрацію цієї речовини у крові і в разі необхідності коригувати дозу циклоспорину.

В окремих випадках лікарський засіб Гринтерол® може зменшувати поглинання ципрофлоксацину.

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

Доведено, що урсодезоксихолева кислота зменшує максимальну плазмову концентрацію (C_{max}) і площу під кривою «концентрація-час» (AUC) антагоніста кальцію нітрендипіну у здорових добровольців. Рекомендується ретельне спостереження у разі сумісного застосування нітрендипіну та урсодезоксихолевої кислоти. Може бути потрібне підвищення дози нітрендипіну.

Крім того, повідомлялося про ослаблення терапевтичної дії дапсону.

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

Естрогенні гормони, а також препарати для зменшення концентрації холестерину в крові

можуть підсилювати секрецію холестерину печінкою і, таким чином, спричиняти каменеутворення в жовчному міхурі, що є протилежним ефектом до дії урсодезоксихолевої кислоти, яка використовується для їх розчинення.

Особливості застосування.

Прийом капсул Гринтерол® повинен здійснюватися під наглядом лікаря.

Протягом перших трьох місяців лікування функціональні показники роботи печінки (аспартатамінотрансферазу, аланінамінотрансферазу та гама-глутамілтрансферазу) слід контролювати кожні 4 тижні, а далі – 1 раз на три місяці. Це дає змогу визначити наявність або відсутність відповіді на лікування у пацієнтів із ПБЦ, а також своєчасно виявити порушення функції печінки, особливо у пацієнтів із ПБЦ на пізніх стадіях.

Застосування для розчинення холестеринових жовчних каменів

Для того, щоб оцінити прогрес у лікуванні, а також своєчасно виявити будь-які ознаки кальцифікації 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 лікування.

Лікарський засіб Гринтерол® не застосовувати, якщо жовчний міхур неможливо візуалізувати на рентгенівських знімках або в разі кальцифікації каменів, при порушенні скоротливої функції жовчного міхура або частих печінкових коліках.

Жінки, які приймають Гринтерол® для розчинення жовчних каменів, повинні використовувати ефективний негормональний метод контрацепції, оскільки гормональні контрацептиви можуть посилювати процес утворення каменів у жовчному міхурі.

Лікування пацієнтів із ПБЦ на пізній стадії

Дуже рідко повідомлялося про декомпенсацію цирозу печінки, яка частково може регресувати після припинення терапії.

У пацієнтів із ПБЦ дуже рідко можливе посилення симптомів на початку лікування, наприклад може посилюватися свербіж. У таких випадках дозу препарату Гринтерол® потрібно знизити до 1 капсули 250 мг на добу, потім дозу слід поступово підвищувати, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози».

При появі діареї слід зменшити дозу; якщо діарея не припиняється, лікування потрібно припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Повідомлялося про відсутність впливу урсодезоксихолевої кислоти на фертильність у тварин. Дані про вплив на фертильність у людини відсутні.

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

вагітності. Лікарський засіб Гринтерол® не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків нагальної потреби. Жінки репродуктивного віку можуть приймати препарат 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 Гринтерол® для розчинення каменів у жовчному міхурі, слід використовувати ефективні негормональні засоби контрацепції, оскільки гормональні пероральні контрацептиви можуть посилювати каменеутворення у жовчному міхурі. До початку лікування потрібно виключити можливість вагітності.

За даними щодо декількох зафіксованих випадків застосування препарату жінкам у період годування груддю, вміст урсодезоксихолевої кислоти в молоці був дуже низьким, тому не слід очікувати розвиток небажаних явищ у дітей, які отримують таке молоко.

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

Не спостерігали впливу лікарського засобу на здатність керувати автомобілем і користуватись іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для пацієнтів, маса тіла яких менше 47 кг або у яких виникають труднощі при ковтанні капсул Гринтерол®, слід застосовувати препарати урсодезоксихолевої кислоти в іншій лікарській формі.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів

Приблизно 10 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла (див. таблицю 1)

Таблиця 1

Маса тіла	Кількість капсул
до 60 кг	2
61–80 кг	3
81–100 кг	4
понад 100 кг	5

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи водою, 1 раз на добу, увечері перед сном.

Капсули необхідно приймати регулярно.

Час, необхідний для розчинення жовчних каменів, зазвичай становить 6–24 місяці. Якщо

зменшення розмірів жовчного каменя не спостерігається після 12 місяців прийому, лікування слід припинити.

Успіх лікування потрібно перевіряти кожні 6 місяців за допомогою ультразвукового або рентгенівського дослідження. Додатково потрібно перевіряти, чи з часом не відбулась кальцифікація каменів. Якщо це трапилось, лікування слід припинити.

Для лікування біліарного рефлюкс-гастриту

1 капсула 250 мг 1 раз на добу з достатньою кількістю рідини увечері перед сном.

Зазвичай курс лікування становить 10–14 днів. Тривалість курсу лікування залежить від стану хворого, тому лікар повинен приймати рішення про тривалість лікування у кожному випадку індивідуально.

Для симптоматичного лікування ПБЦ

Добова доза залежить від маси тіла та варіює від 3 до 7 капсул (14 ± 2 мг урсодезоксихолевої кислоти/кг маси тіла).

У перші 3 місяці лікування капсули 250 мг потрібно приймати протягом дня, розподіливши добову дозу на 3 прийоми. При покращенні показників функції печінки добову дозу можна приймати 1 раз на добу, увечері.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг маси тіла)	Капсули			
		перші 3 місяці			надалі
		ранок	день	вечір	вечір (1 раз на добу)
47–62	12–16	1	1	1	3
63–78	13–16	1	1	2	4
79–93	13–16	1	2	2	5
94–109	14–16	2	2	2	6
понад 110		2	2	3	7

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Необхідно дотримуватись регулярності прийому.

Час застосування капсул 250 мг при первинному біліарному цирозі може бути необмеженим.

У пацієнтів з первинним біліарним цирозом рідко на початку лікування можливе погіршення клінічних симптомів, наприклад може посилитись свербіж. У такому разі лікування слід продовжувати, приймаючи 1 капсулу 250 мг на добу, після чого поступово підвищувати дозу (збільшуючи щотижня добову дозу на 1 капсулу) до досягнення призначеного режиму дозування.

Застосування дітям

Для дітей із муковісцидозом віком від 6 до 18 років доза становить 20 мг/кг/добу і розподіляється на 2–3 прийоми з подальшим збільшенням до 30 мг/кг/добу у разі потреби.

Таблиця 3

Маса тіла (кг)	Добова доза (мг/кг)	Гринтерол [®] , капсули тверді, по 250 мг		
		ранок	день	вечір
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
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

Діти.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів, лікування біліарного рефлюкс-гастриту та симптоматичного лікування ПБЦ

Немає принципових вікових обмежень для застосування препарату Гринтерол[®] дітям, але якщо дитина важить менше ніж 47 кг та/або якщо дитина має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати препарати урсодезоксихолевої кислоти в іншій лікарській формі.

Для лікування гепатобіліарних розладів при муковісцидозі

Застосовувати дітям віком від 6 до 18 років.

Передозування.

У разі передозування можлива діарея. Інші симптоми передозування малоімовірні, оскільки поглинання урсодезоксихолевої кислоти зменшується при збільшенні дози, і тому більша її частина виводиться з фекаліями.

У разі появи діареї дозу потрібно зменшити; якщо діарея постійна, лікування слід припинити.

У специфічних заходах потреби немає. Наслідки діареї необхідно лікувати симптоматично, з відновленням балансу рідини та електролітів.

Особливі групи пацієнтів

Тривала терапія високими дозами урсодезоксихолевої кислоти (28–30 мг/кг/добу) у пацієнтів з первинним склерозивним холангітом (застосування за незареєстрованим показанням) була пов'язана з вищою частотою серйозних побічних реакцій.

Побічні реакції.

Частоту побічних реакцій оцінюють таким чином:

дуже часто: $\geq 1/10$;

часто: $\geq 1/100$ і $< 1/10$;

нечасто: $\geq 1/1000$ і $< 1/100$;

рідко: $\geq 1/10\ 000$ і $< 1/1000$;

дуже рідко: $< 1/10\ 000$, включаючи окремі випадки.

З боку шлунково-кишкового тракту

У клінічних дослідженнях часто повідомляли про пастоподібні випорожнення або діарею протягом лікування урсодезоксихолевою кислотою.

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

З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою можлива кальцифікація жовчних каменів.

При лікуванні розвинених стадій первинного біліарного цирозу дуже рідко спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково регресувала після припинення лікування.

Реакції гіперчутливості

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

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 5 або 10 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Заявник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження заявника.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505

Електронна пошта: grindeks@grindeks.lv